

**PROGRAMA FORMATIVO EN BIOMEDICINA Y TECNOLOGÍAS PARA
LA VIDA**

MÁSTER UNIVERSITARIO EN QUÍMICA MÉDICA

AUTOR: MANEL ESTRUCH BLASCO

**TÍTULO: INVESTIGACIONES MECANÍSTICAS Y APLICACIONES
SÍNTETICAS DE LA ARILACIÓN DE TRIFENIL FOSFITO
CATALIZADA POR ÁCIDO SALICÍLICO.**

**TITLE: MECHANISTIC INVESTIGATIONS AND SYNTHETIC
APPLICATIONS OF THE SALICYLIC ACID CATALYZED
ARYLATION OF TRIPHENYL PHOSPHITE.**

DIRECTOR: JOSÉ CARLOS GONZÁLEZ GÓMEZ

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA
UNIVERSIDAD DE ALICANTE
CURSO ACADÉMICO: 2019-2020**

ÍNDICE

RESUMEN Y PALABRAS CLAVE	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1. ASPECTOS GENERALES DE LA ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE LOS RADICALES LIBRES	2
1.2. RADICAL ARILO: ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD.....	7
1.3. ARILFOSFONATOS.....	14
1.4. TRABAJO PREVIO	16
2. OBJETIVOS	18
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	19
3.1. OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN Y ESTUDIOS MECANÍSTICOS	19
3.2. MECANISMO PROPUESTO	24
3.3. ESCALADO Y APLICACIONES SINTÉTICAS.....	26
4. CONCLUSIONES	30
5. EXPERIMENTAL	31
5.1. INSTRUMENTACIÓN Y MÉTODOS GENERALES	31
5.2. OPTIMIZACIÓN.....	32
5.3. ESTIMACIÓN DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD	33
5.4. PREPARACIÓN DE REACTIVOS.....	33
5.5. EXPERIMENTOS MECANÍSTICOS.....	35
5.6. PREPARACIÓN DE ARIL FOSFONATOS EN ESCALA DE GRAMO	37
5.7. APLICACIONES SINTÉTICAS.....	40
6. ANEXOS.....	I
6.1. RESPUESTA DEL CLOROBENCENO Y DEL (4-CLOROFENIL) FOSFONATO DE DIFENILO (2a) EN GC	I
6.2. RESOLUCIÓN MEZCLA ENANTIÓMEROS HPLC.....	III
6.3. ESPECTROS	IV

ABREVIACIONES

^{13}C-NMR	Resonancia magnética nuclear de carbono-13 (<i>del inglés</i> : Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance)
^1H-NMR	Resonancia magnética nuclear de protón (<i>del inglés</i> : Proton Nuclear Magnetic Resonance)
^{31}P-NMR	Resonancia magnética nuclear de fósforo-31 (<i>del inglés</i> : Phosphorus-31 Nuclear Magnetic Resonance)
AcOEt	Acetato de etilo
SA	Ácido salicílico (<i>del inglés</i> : Salicylic Acid)
CC	Cromatografía en columna
TLC	Cromatografía de capa fina (<i>del inglés</i> : Thin Layer Chromatography)
GC	Cromatografía de gases (<i>del inglés</i> : Gas Chromatography)
CH_3CN	Acetonitrilo
TPP	Fosfito de trifenilo (<i>del inglés</i> : triphenyl phosphite)
HPLC	Cromatografía líquida a alta presión (<i>del inglés</i> : High Pressure Liquid Chromatography)
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución (<i>del inglés</i> : High Resolution Mass Spectrometry)
MS (EI)	Espectrometría de masas de baja resolución por impacto electrónico (<i>del inglés</i> : Electron Impact Mass Spectrometry)
mp	Punto de fusión (<i>del inglés</i> : melting point)
<i>R_f</i>	Factor de retención (<i>del inglés</i> : Retention factor)
SET	Transferencia monoelectrónica (<i>del inglés</i> : Single-Electron Transfer)
IS	Estándar interno (<i>del inglés</i> : Internal Standard)
TEMPO	(2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oxilo
TMS	Tetrametilsilano
CV	Voltametría cíclica (<i>del inglés</i> : Cyclic Voltametry)

RESUMEN

En este trabajo se estudia la arilación de trifenilfosfito (TPP) para obtener arilfosfonatos de difenilo, usando anilinas, que serán transformadas *in situ* en sales de diazonio con nitrito de *terc*-butilo y ácido salicílico como catalizador (2-10% molar). Las reacciones se completan generalmente en menos de 1 h a 20 °C, sin requerir otros aditivos o un exceso significativo del TPP. Los experimentos realizados apoyan la participación de radicales arilo, y que el radical saliciloilo es capaz de oxidar al TPP a su catión radical. Se propone un mecanismo acorde a estas observaciones que incluye dos caminos posibles, y uno de ellos se sustenta en el *Efecto del Radical Persistente*. La metodología desarrollada permitió preparar gramos de varios arilfosfonatos de difenilo, y estos fueron transformados en diversos compuestos organofosforados, demostrando así su utilidad sintética.

PALABRAS CLAVE

Compuesto organofosforado, arilfosfonato de difenilo, anilina, sal de diazonio, radical arilo, ácido salicílico, radical persistente.

ABSTRACT

In this project, the arylation of triphenylphosphite (TPP) to obtain diphenyl arylphosphonates is studied. Using anilines, that will be transformed *in situ* into diazonium salts, with *tert*-butyl nitrite and salicylic acid as catalyst (2-10% molar). Reactions are generally completed in less than 1 hr at 20 °C, without the need of other additives or a significant TPP excess. The experiments carried out, support the participation of aryl radicals, and that the salicyloyl radical is capable of oxidizing TPP to its radical cation. A mechanism according to these observations is proposed that includes two possible paths, and one of them is based on the Persistent Radical Effect. The developed methodology allowed to prepare grams of various diphenyl arylphosphonates, and these were transformed into various organophosphorus compounds, thus demonstrating their synthetic utility.

KEY WORDS

Organophosphorus compound, diphenyl arylphosphonate, aniline, diazonium salt, aryl radical, salicylic acid, persistent radical.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ASPECTOS GENERALES DE LA ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD DE LOS RADICALES LIBRES

Se podrían definir los radicales libres como cualquier especie que tiene un número impar de electrones, formada por la rotura homolítica de un enlace, o por procesos redox de un solo electrón.¹ Se conocen una gran variedad de reacciones radicalarias que ocurren en la naturaleza, como en la combustión, en los organismos vivos, las capas altas de la atmósfera o incluso en el espacio.² Algunas de estas reacciones se han aprovechado para realizar transformaciones muy útiles, destacando las polimerizaciones a escala industrial o la preparación de productos farmacológicos con un alto valor añadido.

Los radicales libres neutros presentan una reactividad especial debida a la ausencia de solvatación, por eso se denominan libres, lo que minimiza la influencia del disolvente en estas reacciones, a no ser que se trate de disolventes con una alta capacidad para donar átomos de hidrógeno.³ Además, esta falta de solvatación también provoca que sus reacciones no estén gobernadas por efectos estéricos, a no ser que estos sean muy grandes. Esta característica favorece la construcción de enlaces para formar moléculas con gran impedimento estérico y que serían muy difíciles de sintetizar usando métodos iónicos. Por otro lado, la ruptura homolítica de un enlace O-H (BDE $\sim 119 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) requiere una energía superior a la de un C-H ($85\text{-}105 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) lo que implica que las reacciones radicalarias no se vean afectadas por la presencia de H_2O , o de grupos OH libres en el sustrato.⁴ De igual modo, grupos NH son difíciles de romper homolíticamente, lo que permite realizar reacciones radicalarias quimioselectivamente en presencia de numerosos grupos funcionales.

De acuerdo con su estructura, los radicales libres pueden ser considerados radicales- π si el electrón desapareado se encuentra en un orbital p o π , adoptando una geometría plana, como es el caso de la mayoría de los radicales alquilo (**Figura 1a**).⁵ La estabilidad de estos radicales es especialmente favorecida por la conjugación a sistemas π (radicales alilo o bencilo) o a orbitales- p de heteroátomos adyacentes con pares electrónicos no compartidos. En el caso de los radicales- π alquilo, son mayormente estabilizados por

¹ Fossey, J.; Lefort, D.; Sorba, J. *Free Radicals In Organic Chemistry*. Ed. Wiley: Chichester, West Sussex, **1997**.

² Gu, X.; Kaiser, R.I. *Acc. Chem. Res.* **2009** *42*, 290-302.

³ Czerwinski, W.K. *Macromolecules* **1995**, *28*, 5405-5410.

⁴ (a) Benson, S.W. *J. Chem. Educ.* **1965**, *42*, 502. (b) Kerr, J.A. *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 465-500.

⁵ Walborsky, H. M. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 1625-1651.

hiperconjugación con enlaces- σ adyacentes ($p \rightarrow \sigma^* \text{CH}$), determinando que los radicales terciarios sean más estables que los secundarios, y estos que los primarios. Por otro lado, los radicales- σ son aquellos que presentan el electrón desapareado en un orbital sp^3 (e.g. radicales bicíclicos o radical trifluorometilo), en un orbital sp^2 (e.g. radicales vinilo o arilo), o en un sp (e.g. radical alquínico) (**Figura 1b**).⁶

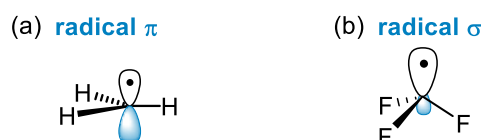


Figura 1. Estructuras radicales π y σ .

Conviene resaltar que la estabilidad de los radicales libres también está determinada por factores cinéticos que pueden modificar apreciablemente la velocidad de reacciones de homoacoplamiento o desproporción de los radicales. Por ejemplo, aunque los radicales fenilo son radicales transitorios desestabilizados, el radical 2,4,6-tri-*terc*-butilfenilo es un radical persistente debido a que la presencia de grupos voluminosos que ralentiza considerablemente su homoacoplamiento.

Por lo que el tiempo de vida de los radicales va a depender de la estabilidad termodinámica y cinética, pudiéndose dividir en tres grupos. La mayoría tienen un tiempo de vida inferior a 10^{-3} s, por lo que se consideran *radicales transitorios*. El segundo grupo incluye a los radicales con tiempos de vida mayores que 10^{-3} s, a estos se les denomina *radicales persistentes*.⁷ Por último, existe un grupo muy reducido de radicales que se pueden aislar, manipular y almacenar, son los denominados *radicales estables*.⁸

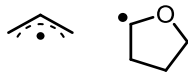
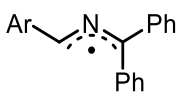
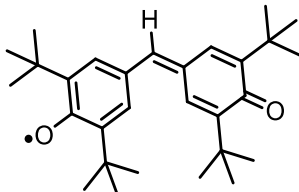
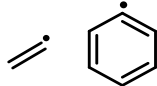
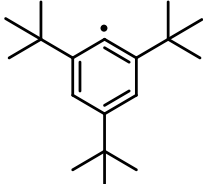
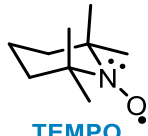
En la **Tabla 1** se presentan algunos ejemplos de los radicales antes mencionados.

⁶ Kochi, J.K. *Advances in Free Radical Chemistry*, Vol. 5. Ed. Elek Science: London, **1975**.

⁷ Griller, D.; Ingold, K. U. *Acc. Chem. Res.* **1976**, 9, 13-19.

⁸ Hicks, R. G. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, 5, 1321-1338.

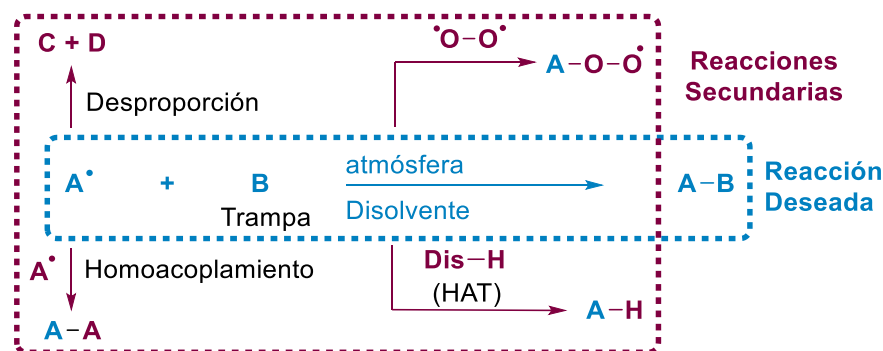
Tabla 1: Ejemplos de radicales clasificados según su tiempo de vida y estabilidad.

Radicales	Transitorios	Persistentes	Estables
Estabilizados		$\cdot\text{N}=\text{O} \leftrightarrow \text{N}=\text{O}\cdot$ $\text{R}-\text{O}-\text{O}\cdot$ 	 Galvinoxyl
Desestabilizados			 TEMPO

Durante mucho tiempo los radicales libres se han considerado especies demasiado reactivas como para poder guiar selectivamente su reactividad. Sin embargo, se puede conseguir una gran selectividad en sus reacciones si se tienen en cuenta una serie de parámetros. En primer lugar, es necesario considerar que los radicales libres pueden ser atrapados por el oxígeno atmosférico (especie diradicálica) y, por tanto, suele ser aconsejable llevar a cabo las reacciones deoxigenando el medio de reacción. Por otro lado, es importante seleccionar un disolvente que no transfiera un átomo de hidrógeno (HAT) al radical rápidamente, si lo que se pretende es atraparlo con otra especie. Aunque las reacciones de homoacoplamiento y desproporción de radicales libres presentan constantes de velocidad extremadamente altas ($k = 10^9 - 10^{10} \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$),⁹ al alcanzar el estado estacionario, los radicales suelen encontrarse en concentraciones muy bajas ($\sim 10^{-8} \text{ M}$).¹⁰ Esto implica que la velocidad de homoacoplamientos bimoleculares ($k \sim 10^{-7} \text{ M} \cdot \text{s}^{-1}$) es inferior a la velocidad de reacción con una especie estable (trampa) que tenga afinidad suficiente por el radical (*e.g.* para $[\text{trampa}] = 0.10 \text{ M}$ con $k > 10^2 \text{ M} \cdot \text{s}^{-1}$). Lógicamente, mientras mayor sea la constante de velocidad de la reacción entre el radical y la trampa seleccionada, más selectiva será la reacción deseada y menos productos secundarios serán observados (**Esquema 1**).

⁹ Crooks, J. E. *Annu. Rep. Prog. Chem., Sect. C: Phys. Chem.* **1984**, 81, 258-289.

¹⁰ Fischer, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 3925-3927.



Esquema 1. Posibles reacciones del radical en el medio de reacción.

La reactividad de los radicales libres está gobernada por efectos polares que pueden explicarse cualitativamente considerando las interacciones de los orbitales moleculares en el estado de transición.¹¹ Esta interacción dominante podría involucrar el SOMO (Orbital Molecular ocupado por un Solo electrón) del radical, ya sea con el LUMO (Orbital Molecular No Ocupado menos energético) o con el HOMO (Orbital Molecular Ocupado más energético) del reactivo no radical. En los radicales con un SOMO de alta energía, la interacción dominante es con el LUMO del otro reactivo, considerándose como un *radical nucleofílico*. Como se ilustra en la **Figura 2a**, el SOMO-LUMO es la interacción que explica mejor la formación de los orbitales moleculares en el estado de transición de una reacción entre radicales nucleofílicos (*e.g.*, radicales alquilo) y olefinas deficientes en electrones. Cuanto más pequeña es la diferencia energética SOMO-LUMO, más rápida es la reacción, y esto puede controlarse incluyendo grupos atractores de electrones en la olefina y/o usando radicales más nucleofílicos. Por otro lado, los radicales con un SOMO poco energético (*e.g.* trifluorometilo o arilo) se consideran *electrófilos* y la interacción dominante es con el HOMO del aceptor. Como se muestra en la **Figura 2b**, en esta interacción de tres electrones se alojan dos electrones en un orbital de enlace más estable y uno en un orbital antienlazante, lo que resulta en un estado de transición más estable. En este caso, la reacción se puede acelerar colocando sustituyentes que retiran densidad electrónica del radical y disminuyen la energía del SOMO, y/o usando olefinas más ricas en electrones (HOMO más energético).

¹¹ Fleming, I. *Molecular Orbitals and Organic Chemical Reactions*, Reference Ed. Ed. Wiley: **2010**.

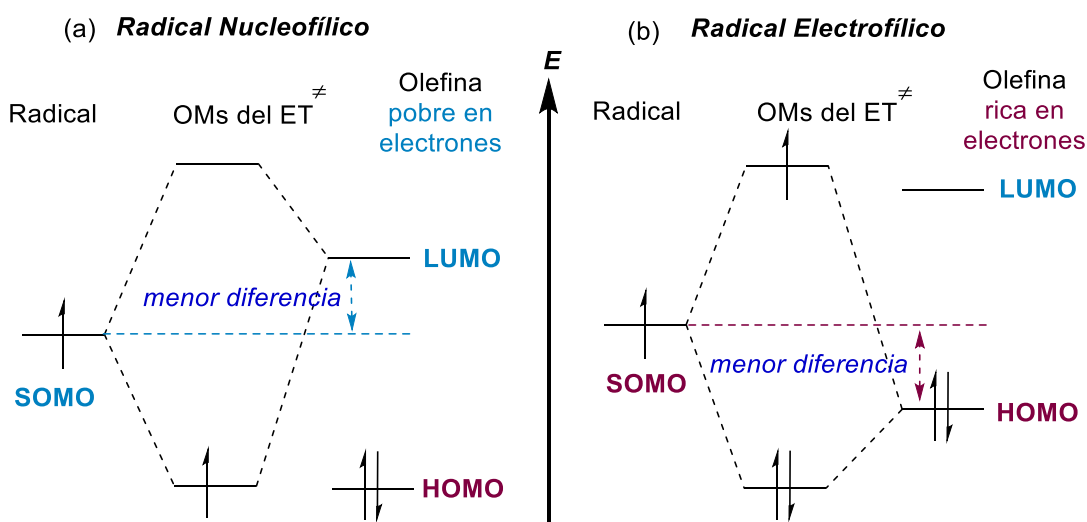


Figura 2: Interacciones orbitales de radicales nucleofílicos y electrofílicos.

El efecto del radical persistente también puede guiar la selectividad de una reacción radicalaria.¹² Este efecto cinético se refiere a que cuando dos radicales, con tiempos de vida muy diferentes, se generan a velocidades parecidas, su acoplamiento cruzado es muy eficiente. Si asumimos que se genera un radical persistente y un radical transitorio, durante la etapa inicial ($\sim 10^{-3}$ s), ambos van aumentando su concentración en el medio de reacción. A partir de este momento, la concentración del radical transitorio disminuye rápidamente porque participa en reacciones de homoacoplamiento y acoplamiento cruzado muy rápidas ($k_v \sim 10^9 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$). Sin embargo, como las reacciones de homoacoplamiento del radical persistente son mucho más lentas ($k_v \sim 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$), al alcanzar el estado estacionario (10–1000 s), la concentración del radical persistente permanece casi inalterada y la del radical transitorio es ínfima. Esto provoca que, a partir de este momento, el radical transitorio reaccione mucho más eficientemente con el radical persistente. Este acoplamiento cruzado selectivo puede extenderse a radicales de tiempo de vida largos, aunque no puedan considerarse persistentes. La selectividad del proceso (s) depende esencialmente de la relación entre las constantes de homoacoplamiento del radical transitorio (k_{RT}) y el radical “persistente” (k_{RP}), y puede calcularse de acuerdo a la **Ecuación 1**. Por ejemplo, si el radical de larga vida presenta una $k_{RP} \sim 10^5 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$, la relación esperable entre el acoplamiento cruzado RP-RT y el homoacoplamiento RT-RT es de 100:1.

$$\text{Ecuación 1: } s = \left(\frac{k_{RT}}{k_{RP}} \right)^{1/2} \approx \left(\frac{10^9}{10^5} \right)^{1/2}$$

¹² Leifert, D.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, 59, 74-108.

1.2. RADICAL ARILO: ESTRUCTURA Y REACTIVIDAD.

A pesar de la aparente estabilidad por aromaticidad, los radicales arilo son muy inestables ($\text{BDE C-H} \sim 113.2 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$) y pertenecen al grupo de radicales transitorios. Esta elevada reactividad puede explicarse atendiendo a su estructura. Estas especies son radicales- σ cuyo electrón desapareado se encuentra en un orbital sp^2 , el cual presenta una disposición perpendicular al sistema π del anillo aromático, lo que inhabilita su estabilización por resonancia. La estructura del radical fenilo nos ayuda a comprender la reactividad de estas especies. Como se aprecia en la **Figura 3**, el radical fenilo tiene una geometría plana con simetría C_{2v} y con longitudes de enlaces C-C muy parecidos al benceno. Sin embargo, el átomo donde se localiza el electrón desapareado presenta una hibridación cercana a sp^2 , pero con un ángulo de enlace C-C-C superior a 120° , mientras los otros ángulos de enlace C-C-C son ligeramente inferiores a 120° .¹³ Es importante resaltar que el radical- σ arilo presenta un alto carácter- s y esto le confiere propiedades electrofílicas. Por ejemplo, la electrofilicidad de los siguientes radicales fue comparada, resultando el siguiente orden: *tert*-butoxi > fenilo > metilo > ciclohexilo.¹⁴

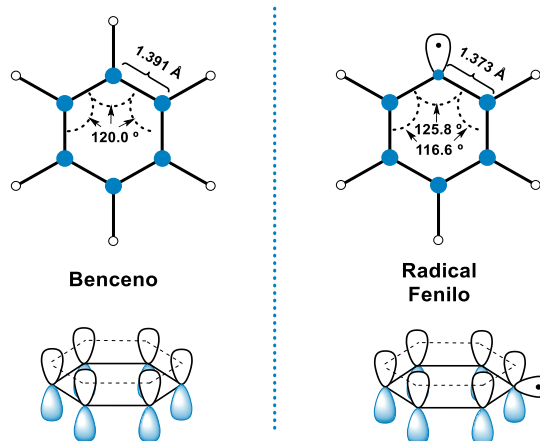


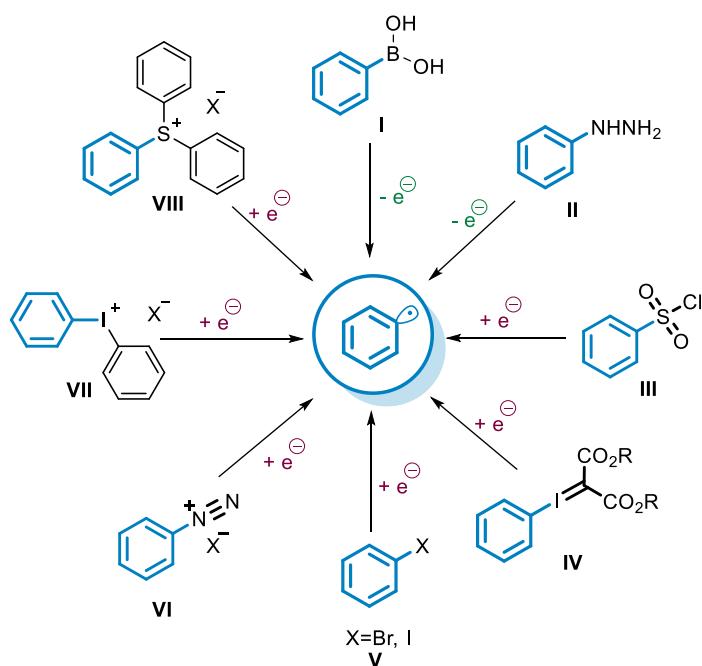
Figura 3: Estructura del benceno y del radical fenilo.

Los radicales arilo pueden jugar un papel muy importante en reacciones de arilación, para obtener productos aromáticos, los cuales aparecen en prácticamente todos los campos de la vida, como en productos naturales, polímeros sintéticos y fármacos

¹³ Martinez Jr., O.; Crabtree, K. N.; Gottlieb, C. A.; Stanton, J. F. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 1808-1811.

¹⁴ (a) Pritchard, H. O.; Skinner, H. A. *Chem. Rev.*, **1955**, 55, 745-786. (b) Gaines, A. F.; Page, F. M. *Trans. Faraday Soc.*, **1966**, 62, 3086-3092.

sintéticos. Pero, el hecho de que sean especies muy reactivas, hace más complejo llevar a cabo las reacciones selectivamente y esto limita algunas aplicaciones sintéticas. La selección de la fuente de radicales arilo es muy importante para mejorar la selectividad de las arilaciones radicalarias, a la vez que es una cuestión clave para desarrollar procedimientos más ecológicos y económicos. En este contexto, se han desarrollado una serie de protocolos basados en una gran variedad de fuentes de radicales arilo (**Esquema 2**). De entre los precursores que se han usado, destacan los ácidos arilborónicos **I**,¹⁵ aril hidrazinas **II**,¹⁶ los cuáles pueden ser transformados por oxidación monoelectrónica en los radicales arilos. Por otro lado, existe un número más amplio de precursores que puede ser transformado en radicales arilo por reducción monoelectrónica; como los cloruros de arilsulfonilo **III**,¹⁷ complejos de yodo hipervalente **IV**,¹⁸ haluros de arilo **V**,¹⁹ sales de arildiazonio **VI**,²⁰ sales de diarilyodonio **VII**,²¹ y sales de triarilsulfonio **VIII**.²²



Esquema 2: Diferentes precursores de radicales arilo.

¹⁵ Demir, A. S.; Reis, O.; Emrullahoglu, M. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 578–580.

¹⁶ Hofmann, J.; Jasch, H.; Heinrich, M. R. *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 2314–2320.

¹⁷ Natarajan, P.; Bala, A.; Mehta, S. K.; Bhasin, K. K. *Tetrahedron* **2016**, 72, 2521–2526.

¹⁸ Hartmann, M.; Li, Y.; Mück-Lichtenfeld, C.; Studer, A. *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 3485–3490.

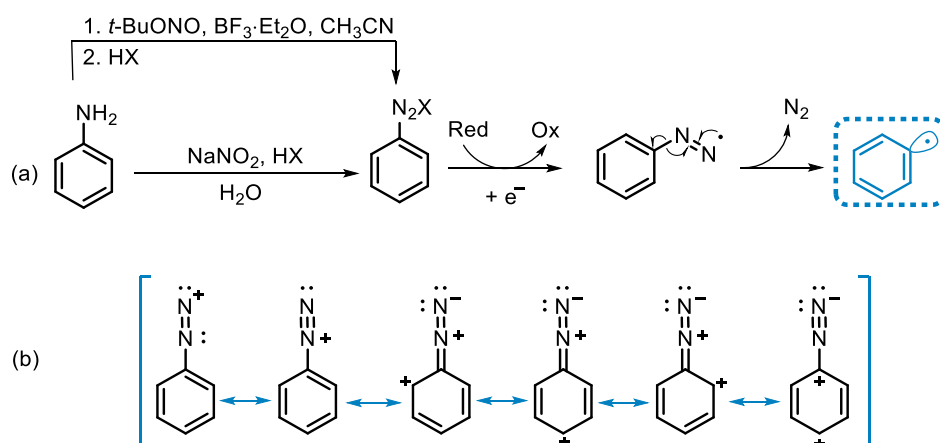
¹⁹ Sun, C. L.; Li, H.; Yu, D. G.; Yu, M.; Zhou, X.; Lu, X. Y.; Huang, K.; Zheng, S. F.; Li, B. J.; Shi, Z. *J. Nat. Chem.* **2010**, 2, 1044–1049.

²⁰ Galli, C. *Chem. Rev.* **1988**, 88, 765–792.

²¹ Ackermann, L.; Dell'Acqua, M.; Fenner, S.; Vicente, R.; Sandmann, R. *Org. Lett.* **2011**, 13, 2358–2360.

²² Donck, S.; Baroudi, A.; Fensterbank, L.; Goddard, J. P.; Ollivier, C. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1477–1482.

De entre los precursores antes mencionados destacan las sales de aryl diazonio, descubiertas en 1858 por el químico alemán Johann Peter Griess.²³ El poder oxidante de estas sales ($E_{\text{red}} \approx 0 \text{ V vs SCE}$)²⁴ las convierte en precursores muy convenientes, ya que es fácil encontrar reductores que le transfieran un electrón. El radical diazoarilo formado fragmenta muy fácilmente a temperatura ambiente, generando el radical arilo y liberando N_2 , que es un subproducto inocuo y que no interfiere en la reactividad posterior. Además, estas sales pueden obtenerse muy fácilmente por nitrosación de anilinas en medio acuoso usando ácido nitroso generado *in situ* o en medio anhidro usando nitritos de alquilo como agentes nitrosantes (**Esquema 3a**).²⁵ Por otro lado, a diferencia de las sales de alquil diazonio, las sales de aril diazonio pueden manipularse fácilmente a temperaturas entre 0 °C y 25 °C, debido a su estabilización por resonancia (**Esquema 3b**). Esta estabilidad relativa depende en buena medida del contraión. Mientras que los cloruros de aril diazonio son inestables por encima de 0 °C, los correspondientes tetrafluoroboratos o tosilatos pueden manipularse de forma segura a temperatura ambiente.²⁶



Esquema 3: (a) Formación de radicales arilo a partir de anilinas. (b) Estabilización por resonancia de sales de aril diazonio.

Una de las primeras reacciones que involucraban radicales arilo fue la reacción de Sandmeyer,²⁷ Se trata de una sustitución nucleofílica aromática radicalaria, que parte de una sal de diazonio y el radical arilo se genera tras una transferencia monoelectrónica

²³ Griess, P. *Liebigs Ann. Chem.* **1858**, 106, 123-125.

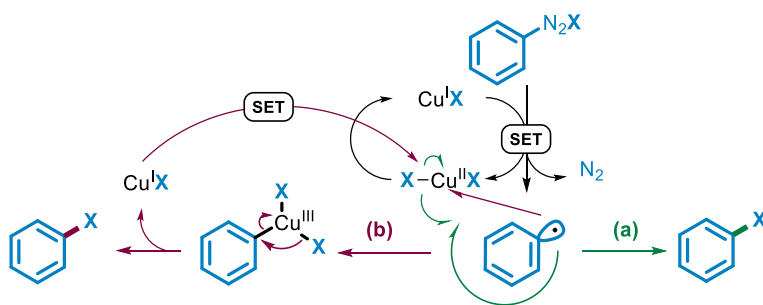
²⁴ Andrieux, C. P.; Pinson, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 14801-14806.

²⁵ (a) Doyle, M.P.; Bryker, W. J. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 1572-1574. (b) Krasnokutskaya, E. A.; Semenischeva, N. I.; Filimonov, V. D.; Knochel, P. *Synthesis* **2007**, 81-84.

²⁶ (a) Flood, D. T. *Org. Synth.* **1943**, 2, 295-298. (b) Filimonov, V. D.; Trusova, M.; Postnikov, P.; Krasnokutskaya, E. A.; Lee, Y. M.; Hwang, H. Y.; Kim, H.; Chi, K.-W. *Org. Lett.* **2008**, 10, 3961-3964.

²⁷ Galli, C. *Chemical Reviews.* **1988**, 88, 765-792.

(SET) desde un catalizador de cobre (I). A partir de aquí existen dos posibles caminos, que van a depender de las condiciones y el sustrato. Por una parte, el radical arilo puede abstraer directamente el ligando de la sal de cobre (II) generada, obteniéndose el producto y regenerando el catalizador (**Esquema 4a**). La otra posibilidad es que se produzca una adición oxidante del radical arilo, formando un aducto de cobre (III), que tras eliminación reductora dará el producto de reacción y regenerará el catalizador (**Esquema 4b**).²⁸



Esquema 4: Posibles mecanismos de la reacción de Sandmeyer.

Además de las reducciones monoelectrónicas en la esfera externa, los nucleófilos pueden inducir una reducción indirecta mediante la adición al N-extremo de la sal de diazonio. Este intermedio puede sufrir una degradación homolítica para dar inicialmente el radical diazo arilo, y luego el radical arilo con extrusión de N_2 (**Esquema 5a**).²⁹ La ausencia de impedimento estérico importante y la neutralización rápida de las cargas facilitan estas adiciones nucleofílicas, incluso con bases inorgánicas débiles (por ejemplo, Na_2CO_3 en H_2O , pH 8).³⁰ De hecho, la rápida formación de diazotato de arilo es clave en la reacción clásica de Gomberg-Bachmann, que se conoce desde 1924 y proporciona compuestos de biarilo asimétricos con rendimientos moderados.³¹ En 1965, el grupo de Rüchardt propuso que después de la adición nucleofílica inicial, el diazotato de arilo se agrega a otra especie de diazoareno, obteniendo un diazoanhídrido intermedio.³² La fragmentación homolítica de este intermedio puede generar el radical arilo (**Esquema 5b**). Alternativamente, el diazotato puede ser oxidado por la sal de diazonio (vía SET) para obtener inicialmente el radical diazo arilo que extruye N_2 y genera el radical arilo.

²⁸ Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1957**, 79, 2942-2948.

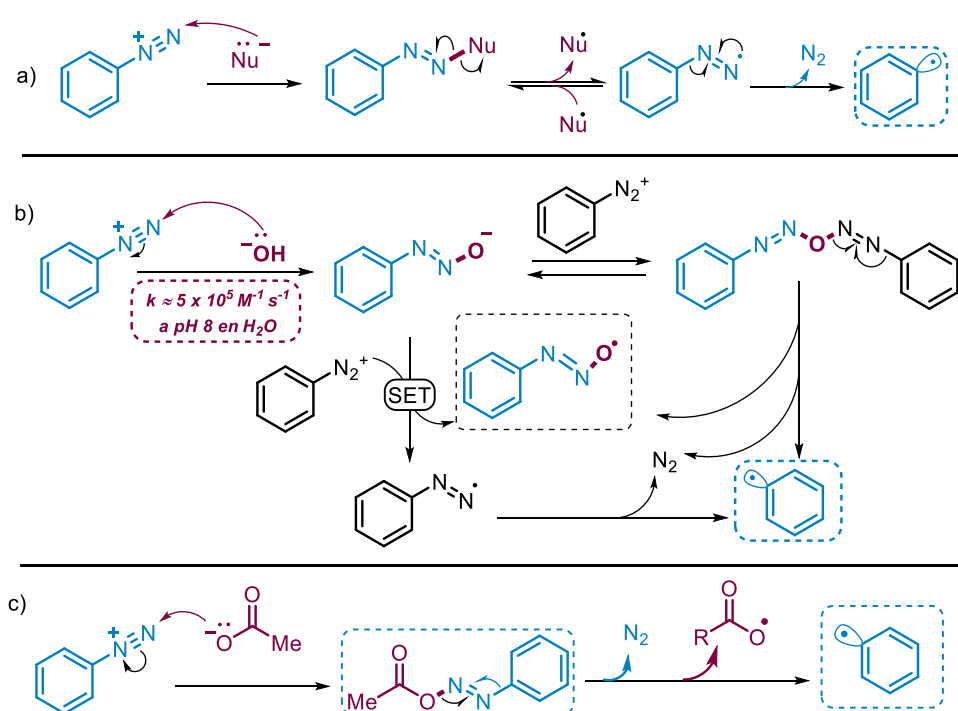
²⁹ (a) Bolton, R.; Williams, G. H.; *Chem. Soc. Rev.* **1986**, 15, 261-289. (b) Koziakov, D.; Wu, G.; von Wangelin, A. J. *Org. Biomol. Chem.* **2018**, 16, 4942-4953.

³⁰ Ritchie, C. D.; Wright, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93, 2425-2428.

³¹ Gomberg, M.; Bachmann, W.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1924**, 46, 2339-2343.

³² Rüchardt, C.; Freudenberg, B.; Merz, E. *Spec. Publ. Chem. Soc.* **1965**, 19, 154.

Otros nucleófilos o bases también pueden promover la generación de radicales arilo a partir de sales de arenodiazonio. Por ejemplo, se sabe que los diazoacetatos de arilo pueden formarse mediante la adición nucleofílica de acetato a sales de arenodiazonio, y que estos descomponen a temperatura ambiente para producir radicales arilo (**Esquema 5c**). Se ha descrito un resultado similar después de la nitrosación de acetanilidas, ya que el reordenamiento de las *N*-nitroso acetanilidas conduce a los mismos diazoacetatos de arilo intermedios.³³ Estas importantes contribuciones han estimulado el desarrollo reciente de otros protocolos para la generación de radicales arilo promovida por bases.³⁴



Esquema 5: Generación de radicales arilo a partir de sales de aril diazonio promovida por bases/nucleófilos.

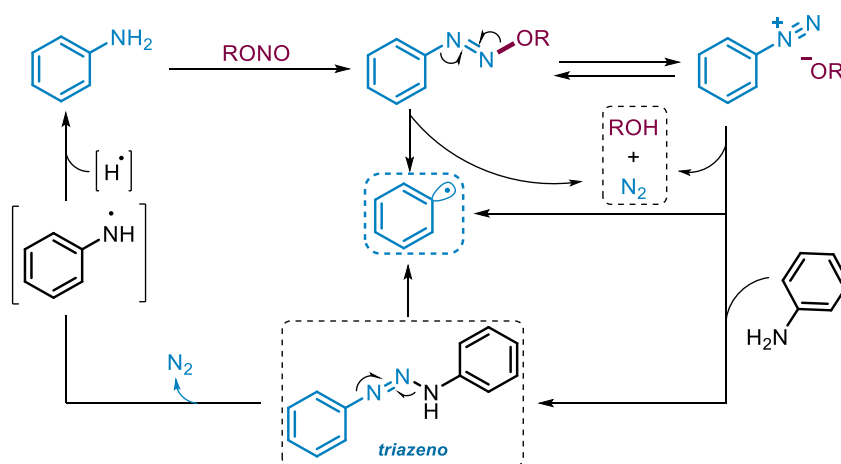
Cuando la sal de arenodiazonio se forma en un disolvente orgánico usando un nitrito de alquilo como agente nitrosante, es conocido que la anilina puede reaccionar con la sal de diazonio formada *in situ* para obtener un triazeno inestable (**Esquema 6**).³⁵ La

³³(a) Hey, D. H.; Waters, W. A. *J. Chem. Soc.* **1948**, 173, 882-885. (b) Huisgen, R.; Krause, R.; *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1951**, 574, 157-171.

³⁴(a) Molinaro, C.; Mowat, J.; Gosselin, F.; O'Shea, P. D.; Marcoux, J.-F.; Angelaud, R.; Davies, I. W. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1856-1858. (b) Pratsch, G.; Wallaschowski, T.; Heinrich, M. R. *Chem.-Eur. J.* **2012**, 18, 11555-11559. (c) Xia, Z.; Zhu, Q. *Org. Lett.* **2013**, 15, 4110-4113. (d) Basavanag, U. M. V.; Dos Santos, A.; El Kaim, L.; Gamez-Montano, R.; Grimaud, L. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2013**, 52, 7194-7197. (e) Hofmann, J.; Gans, E.; Clark, T.; Heinrich, M. R. *Chem.-Eur. J.* **2017**, 23, 9647-9656. (f) Koziakov D.; von Wangelin, A. *J. Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 6715-6719.

³⁵ Kimball, D. B.; Haley, M. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, 41, 3338-3351.

liberación de N_2 favorece la fragmentación homolítica de este intermedio, proporcionando el radical arilo y un radical centrado en nitrógeno y estabilizado por resonancia. Por lo tanto, con las generaciones *in situ* de sales de arenodiazonio en condiciones anhidras, el triazeno puede actuar como un depósito de la sal de diazonio y como una fuente alternativa de radicales arilo.



Esquema 6. Generación de radicales arilo *via* intermedios triazínicos.

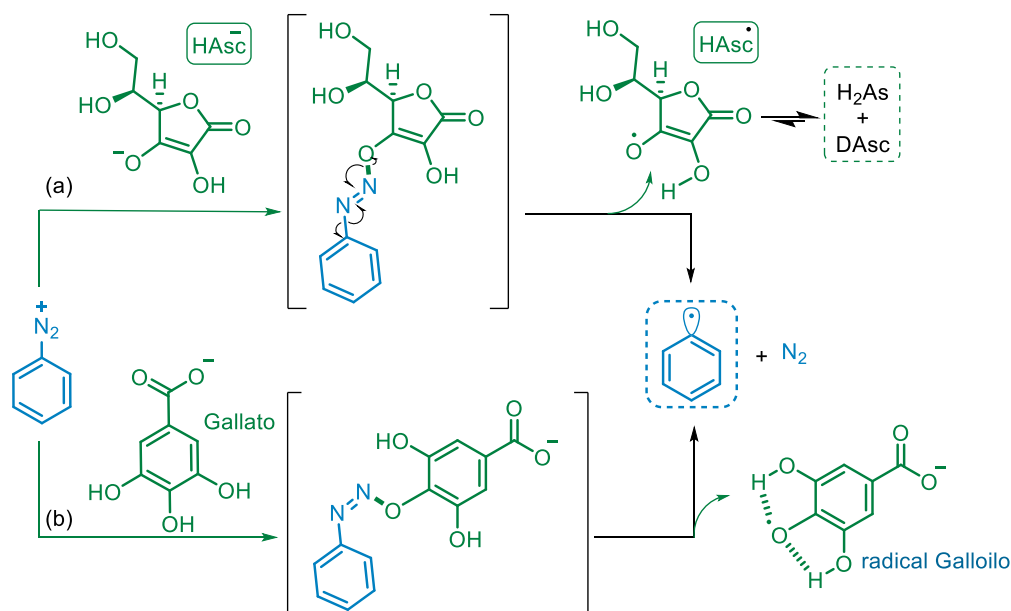
Recientemente se ha introducido el uso de ácidos orgánicos débiles para promover la generación de radicales arilo a partir de sales de diazonio. En 2014, el grupo de Carrillo exploró el uso de ácido ascórbico subestequiométrico (vitamina C, 10% en moles) para generar radicales arilo a partir de sales de diazonio preparadas *in situ*. Se propuso una adición nucleofílica de ascorbato al resto de diazonio para proporcionar un diazoéter, que después de la descomposición homolítica, liberaba N_2 , el radical arilo y el radical ascorbilo que desproporciona a ácido deshidroascórbico y ácido ascórbico (**Esquema 7a**). Este modo de activación se usó para la adición de radicales arilo a (hetero)arenos.³⁶ Sin embargo, estudios mecanísticos posteriores realizados por el grupo de Colleville cuestionan el papel catalítico del ácido ascórbico en esta reacción, y proponen a un triazeno como el intermediario más plausible para la generación de radicales arilo.³⁷ Por otro lado, el grupo de Carrillo también ha descrito que el ácido gálico es un promotor eficiente de la formación de radicales arilo a partir de sales de diazonio formadas *in situ*. En este caso, se propone un diazoéter como intermedio, que después de la fragmentación

³⁶ Crisóstomo, F. P.; Martín, T.; Carrillo, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2181-2185.

³⁷ Colleville, A. P.; Horan, R. A. J.; Olazabal, S.; Tomkison, N. C. O. *Org. Process Res. Dev.* **2016**, 20, 1283-1296.

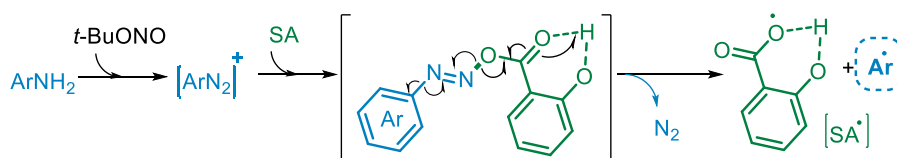
genera un radical galloilo estabilizado, liberando N_2 y el radical arilo (**Esquema 7b**).³⁸ Apoyándose en los trabajos antes comentados, nuestro grupo de investigación exploró el uso de ácido salicílico (AS) para promover la descomposición de sales de diazonio generadas *in situ* y obtener radicales arilo.³⁹ En este caso, se ha propuesto que la descomposición del intermedio obtenido tras la adición del SA a la sal de diazonio está favorecida por la formación del radical saliciloilo (SA^\bullet) estabilizado por resonancia y por enlace de hidrógeno intramolecular (**Esquema 7c**). La elección del AS como catalizador para generar radicales arilo se basa en: a) el bajo precio del mismo (~59 €/Kg en Sigma Aldrich); b) no resulta tóxico en bajas concentraciones (metabolito de la aspirina); c) proviene de fuentes renovables (a partir del sauce blanco *Salix alba*); d) promueve la generación de radicales arilo a 20 °C en cantidades subestequiométricas.

Carrillo y colaboradores



(c)

Nuestro grupo de investigación



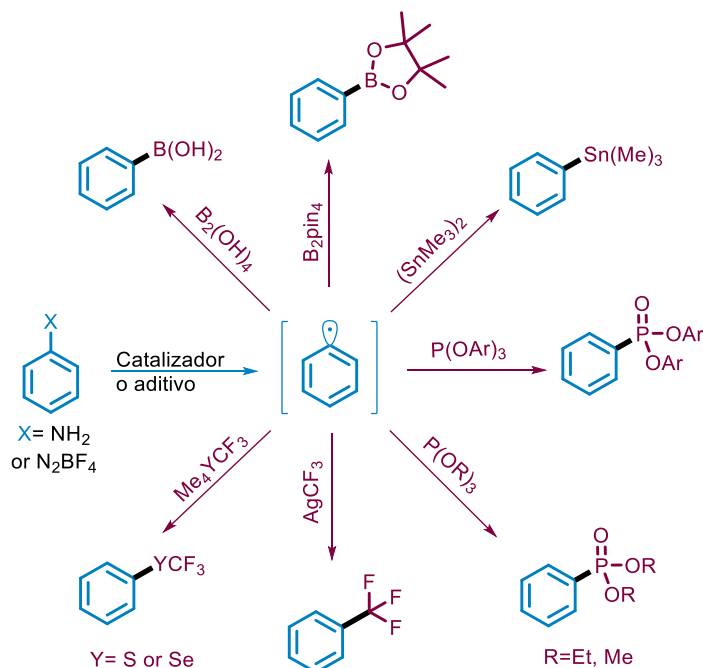
Esquema 7. Generación de radicales arilo a partir de sales de diazonio empleando ácidos débiles como catalizadores.

³⁸ Perretti, M. D.; Monzón, D. M.; Crisóstomo, F. P.; Martín, V. S.; Carrillo, R. *Chem. Commun.* **2016**, 52, 9036-9039.

³⁹ (a) Felipe-Blanco, D.; Alonso, F.; Gonzalez-Gomez, J.C. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, 359, 2857-2863.

(b) Felipe-Blanco, D.; Gonzalez-Gomez, J.C. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 2773-2778. (c) Felipe-Blanco, D.; Gonzalez-Gomez, J.C. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 47, 7735-7744.

Conviene destacar que en los últimos años se ha desarrollado un número creciente de metodologías que emplean radicales arilo como intermedios sintéticos versátiles que han sido transformados en una amplia variedad de compuestos aromáticos (**Esquema 8**).^{40,41}



Esquema 8. Transformación de radicales arilo en compuestos aromáticos diversos.

1.3. ARILFOSFONATOS.

Los arilfosfonatos son un grupo privilegiado dentro de los organofosforados, por sus aplicaciones en agroquímica,⁴² química médica⁴³, ciencia de materiales⁴⁴ y como ligandos en catálisis con metales de transición.

Tradicionalmente, se ha recurrido a hacer reaccionar compuestos organometálicos con clorofosfonatos de dialquilo electrofílicos (**Esquema 9a**) para su obtención.^{45,46} A partir de la contribución realizada por el grupo de Hirao,⁴⁷ el acoplamiento cruzado de (pseudo)haloarenos con *H*-fosfonatos o fosfitos de trialquilo catalizado por metales de transición se convirtió en una de las estrategias más exitosas para obtener aril fosfonatos

⁴⁰ Mo, F.; Qiu, D.; Zhang, Y.; Wang, J. *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 496-506.

⁴¹ Erb, W.; Hellal, A.; Albin, M.; Rouden, J.; Blanchet, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6608 – 6612.

⁴² Corbridge, D. E. C. *Phosphorus: Chemistry, Biochemistry and Technology*; Ed. CRC Press: **2013**.

⁴³ Nagarajan, B.; Pratt, R. F. *Biochemistry* **2004**, *43*, 9664-9673.

⁴⁴ Inoue, A.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1484-1485.

⁴⁵ Edler, C.; Frechet, M. J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1879-1882.

⁴⁶ Langer, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4591-4594.

⁴⁷ Hirao, T.; Masunaga, T.; Ohshiro, Y.; Agawa, T. *Synthesis* **1981**, *1*, 56-57.

(Esquema 9b).^{48,49,50} Siguiendo los avances alcanzados en transformaciones promovidas por luz visible, también se ha descrito recientemente la preparación de aril fosfonatos a temperatura ambiente, empleando fosfitos trisustituidos como trampa de radicales arilo generados por reducción fotoinducida (Esquema 9c).⁵¹ En este mismo contexto se ha descrito la oxidación fotoquímica de arenos a cationes radicales, los cuáles fueron atrapados por fosfitos de triarilo nucleofílicos (Esquema 9d).⁵²

En este campo, los grupos de investigación también se están esforzando cada vez más para desarrollar procedimientos que funcionen a temperatura ambiente, y sin necesidad de usar metales de transición tóxicos y caros. Un método que cumple estas características es el basado en la adición nucleofílica de fosfitos de triarilos sobre arinos generados *in situ*, a partir de triflatos de 2-(trimetilsilil)arilo (Esquema 9e).⁵³ En un trabajo publicado recientemente se describe la preparación de aril fosfonatos aprovechando que en presencia de luz visible y de una base, las sales de diariliodonio forman un complejo dador-aceptor (EDA) con fosfitos (Esquema 9f).⁵⁴ Por otro lado, la oxidación fotoinducida de arilhidrazinas también ha sido utilizada para generar radicales arilo, con la ayuda de un fotocatalizador y la adición de 1,4-diazabicyclo [2.2.2] octano (DABCO), los cuáles fueron atrapados con fosfitos de triarilo sin necesidad de controlar la atmósfera (Esquema 9g).⁵⁵ También se ha conseguido generar radicales arilo, a partir de aril azosulfonas mediante la irradiación con luz visible en ausencia de fotocatalizador, los cuáles fueron atrapados por fosfitos de triarilo (Esquema 9h).⁵⁶ Por último, el grupo de Wang desarrolló una modificación de la reacción de Sandmeyer, en la que se hace reaccionar sales de diazonio, formadas *in situ*, con fosfitos de triarilo, con la ayuda de cantidades estequiométricas de ácido *p*-toluensulfónico (*p*-TsOH) (Esquema 9i).⁵⁷ A pesar de los esfuerzos realizados recientemente en este campo, no hemos encontrado ningún método en el que se combinen las siguientes ventajas: (a) ausencia de metales

⁴⁸ Fu, W.-C.; So, M. C.; Kwong, F. Y. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5906–5909.

⁴⁹ Chen, S.-Y.; Zeng, R.-S.; Zou, J.-P.; Asekun, O. T. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 1449–1453.

⁵⁰ Isshiki, R.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1150–1153.

⁵¹ Shaikh, R. S.; Düsel, S. J.; König, B. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8410–8414.

⁵² Shaikh, R.; Ghosh, I.; König, B. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 12120–12124.

⁵³ Chen, Q.; Yan, X.; Du, Z.; Zhang, K.; Wen, C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 276–281.

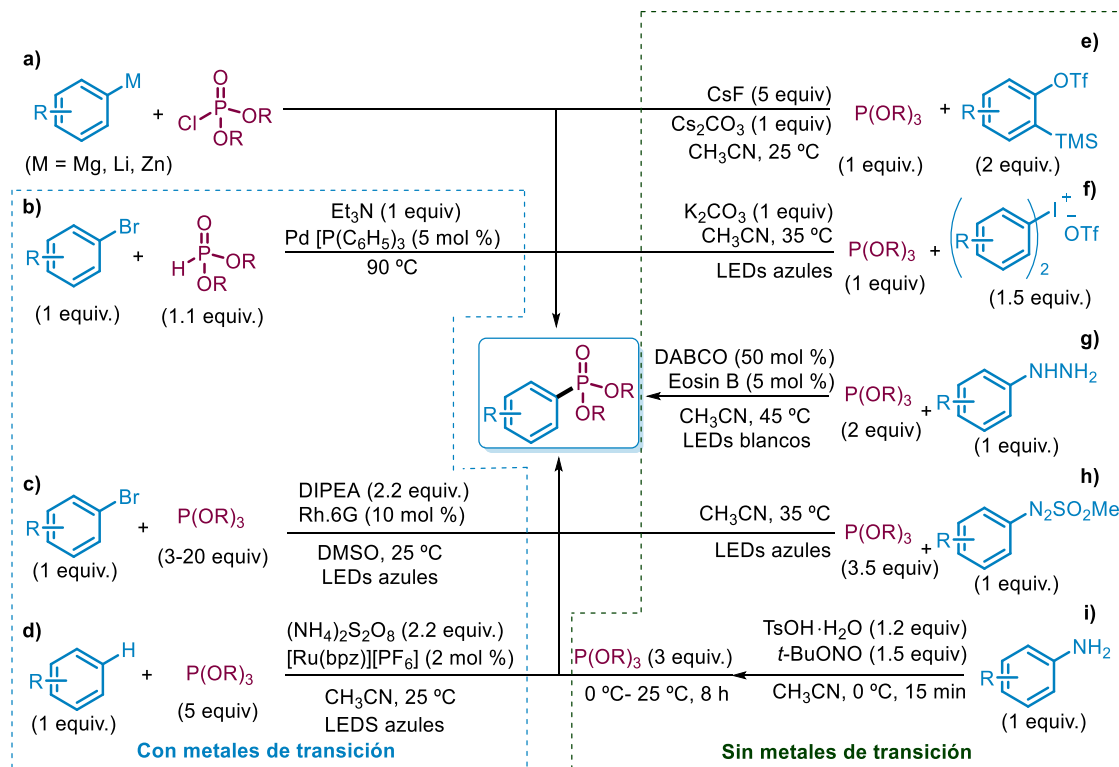
⁵⁴ Lecroq, W.; Bazille, P.; Morlet-Savary, F.; Breugst, M.; Lalevée, J.; Gaumont, A.-C.; Lakhdar, S. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4164–4167.

⁵⁵ Li, R.; Chen, X.; Wei, S.; Sun, K.; Fan, L.; Liu, Y.; Qu, L.; Zhao, Y.; Yu, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 4807–4813.

⁵⁶ Qiu, D.; Lian, C.; Mao, J.; Ding, Y.; Liu, Z.; Wei, L.; Fagnoni, M.; Protti, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 5239–5244.

⁵⁷ Wang, S.; Qiu, D.; Mo, F.; Zhang, Y.; Wang, J. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 11603–11611.

tóxicos y caros; (b) reacción a temperatura ambiente; (c) se evite el uso de reactivos en exceso y de aditivos estequiométricos; (d) tiempos de reacción cortos; y (e) protocolo sencillo, económico y fácil de escalar.



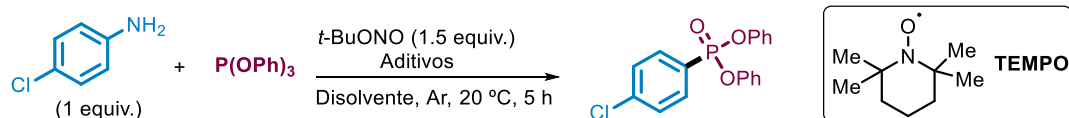
Esquema 9: Métodos para obtener aril fosfonatos.

1.4. TRABAJO PREVIO

Este Trabajo Fin de Máster se ha apoyado en algunos resultados alentadores encontrados durante la realización de mi Trabajo Fin de Grado (TFG). A continuación, se puede ver una tabla que resume los estudios preliminares (durante el TFG) de esta reacción (**Tabla 2**). Como puede observarse en la entrada 3 de la tabla, pudimos apreciar que el ácido salicílico en cantidades subestequiométricas promovía la reacción eficientemente a temperatura ambiente. Además, el hecho de que la reacción era inhibida en presencia de TEMPO (entrada 6) sugería la intervención de radicales arilo en la reacción. Por otro lado, en estos estudios preliminares también comprobamos que la *p*-nitroanilina y la *p*-anisidina eran sustratos compatibles con esta transformación.⁵⁸

⁵⁸ Estruch-Blasco, M. Anilinas como fuentes de radicales arilos y su transformación a otras funcionalidades. Trabajo de fin de grado, Universidad de Alicante, Alicante, España, 2019.

Tabla 2: Estudios preliminares de la arilación del trifenil fosfito.



Entr.	P(OPh)_3	Disolvente (1.5 mL)	Aditivo (mol %)	Rend. (%) ^a
1	1.5 equiv.	CH_3CN	SA (10)	78 (76)
2	1.5 equiv	$\text{CH}_3\text{CN}:\text{H}_2\text{O}$ (3:1)	SA (10)	57
3	1.33 equiv.	CH_3CN	SA (10)	90 (90)
4	1.33 equiv.	CH_3CN	K_2CO_3 (100)	26
5	1.33 equiv.	CH_3CN seco	SA (10)	78 (81)
6	1.33 equiv.	CH_3CN	SA (10), TEMPO (150)	trazas
7	1.50 equiv.	CH_3CN	-	15

^aRendimientos determinados por cromatografía de gases, usando adamantano como estándar interno.

Entre paréntesis se describe el rendimiento de producto aislado y purificado.

2. OBJETIVOS

Nuestros estudios preliminares indican que el ácido salicílico en cantidades subestequiométricas promueve la arilación de trifenilfosfito de manera eficiente y en condiciones suaves, ecológicas y económicas. Puesto que esta metodología combina una serie de ventajas no encontradas en otros métodos desarrollados previamente para la síntesis de aril fosfonatos de difenilo, hemos decidido estudiar con más profundidad las condiciones óptimas de la reacción, y el mecanismo de reacción. Por otro lado, se estudiarán algunas transformaciones de los aril fosfonatos de difenilo en otros compuestos organofosforados, para lo cual será necesaria su preparación en cantidades superiores a un gramo.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

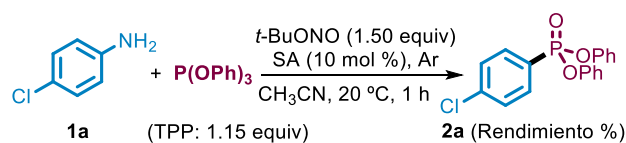
3.1. OPTIMIZACIÓN DE LA REACCIÓN Y ESTUDIOS MECANÍSTICOS

Los resultados preliminares obtenidos durante el TFG, y resumidos anteriormente, nos indicaban unas condiciones en las que la reacción funcionaba bien. Sin embargo, decidimos completar los estudios de optimización y realizar los primeros experimentos controles para obtener información del mecanismo de la reacción (**Tabla 3**). Dado que a 60 °C las sales de diazonio pueden reaccionar con CH₃CN para formar acetamidas a través de la reacción de Ritter,⁵⁹ controlamos cuidadosamente la temperatura de las reacciones a 20 °C. Bajo estas condiciones pudimos comprobar una vez más que la adición de 10% en moles de ácido salicílico (SA) aceleró significativamente la formación del fosfonato **2a** en CH₃CN (**Tabla 3**, entradas 1-2). *Resulta interesante destacar que la reacción se completó en 1 h sin necesidad de formar previamente la sal de diazonio, y sin requerir un exceso alto de fosfito de trifenilo (TPP) o cualquier otro aditivo.* Hemos observado que la presencia de pequeñas cantidades de H₂O no altera significativamente el resultado de la reacción, pero su adición como codisolvente tampoco fue beneficiosa (entrada 3). El rendimiento de la reacción fue peor en presencia de aire, lo cual está de acuerdo con la presencia de radicales libres, como también lo sugiere su completa inhibición en presencia del radical persistente TEMPO (entradas 4-5). Conviene resaltar que uno de los radicales arilo fue atrapado por el TEMPO y el compuesto obtenido fue debidamente caracterizado (ver los detalles en la parte experimental). Dados los precedentes en la generación de radicales arilo a partir de las sales de aril diazonio promovida por la luz,⁶⁰ verificamos cuidadosamente que la luz ambiental no inducía esta reacción (entrada 6). Por otro lado, no se observó reacción alguna usando P(OEt)₃ en lugar de TPP (entrada 7), y la adición de TPP después de la formación de la sal de diazonio fue perjudicial para el rendimiento de la reacción (entrada 8). Cuando se usaron cantidades estequiométricas del *p*-TsOH para promover la reacción, en analogía con las condiciones descritas por el grupo de Wang, pero sin preformar la sal de diazonio,⁵⁷ solo se obtuvo el 38% de **2a** (entrada 9). Finalmente confirmamos que con ambos grupos hidroxilo libres en el SA, la formación de **2a** es más eficiente (entradas 10-11).

⁵⁹ Zeng, Y.-F.; Li, Y.-N.; Zhang, N.-N.; Kang, H.; Duan, P.; Xiao, F.; Guo, Y.; Wen, X. *Synlett* **2019**, 30, 2169-2172.

⁶⁰ Cantillo, D.; Mateos, C.; Rincon, J. A.; de Frutos, O.; Kappe, C. O. *Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 12894-12898.

Tabla 3. Optimización y experimentos control.^a



Entrada	Desviación de las condiciones indicadas	Rendimiento (%) ^b
1	Sin SA	27
2	<u>ninguna</u>	<u>94</u>
3	en 3:1 CH ₃ CN: H ₂ O	88
4	Sin atmósfera de Ar	64
5	+ TEMPO (2.0 equiv)	trazas
6	Protegido de la luz	93
7	P(OEt) ₃ en lugar de TPP	0
8 ^c	TPP añadido a la sal de diazonio	45
9	<i>p</i> -TsOH (1.2 equiv) en lugar de SA	38
10	Salicilato de metilo en lugar de SA	37
11	<i>O</i> -Acetil SA en lugar de SA	48

^aReacciones con 0.30 mmol de anilina en 1.5 mL de CH₃CN. ^bDeterminado por GC, usando adamantano como estándar interno. ^cTPP se añadió 30 min después del resto de reactivos.

Decidimos examinar el perfil de la reacción para obtener **2a** en las condiciones óptimas descritas anteriormente (Tabla 3, entrada 2) y encontramos que la reacción se completaba en apenas 30 min (Figura 4). Por otro lado, también examinamos la reacción usando diferentes concentraciones de SA y encontramos que sólo era necesario un 2% en moles de SA para completar la reacción (Figura 5). Cabe resaltar que estos resultados demuestran que nuestro método supone una mejora significativa sobre la metodología desarrollada previamente por el grupo de Wang, donde se requieren 3 equivalentes de TPP en un procedimiento secuencial que usa cantidades estequiométricas de *p*-TsOH y que necesita aproximadamente 8 h para completarse.

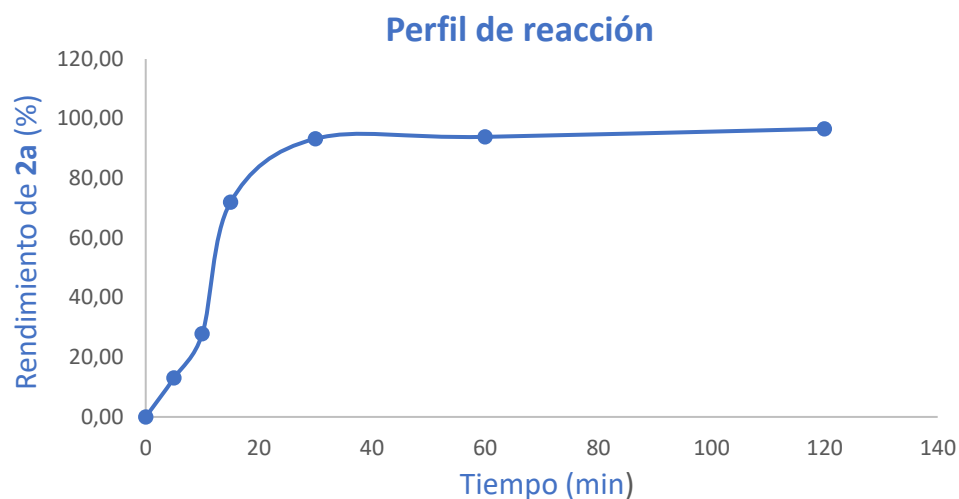


Figura 4

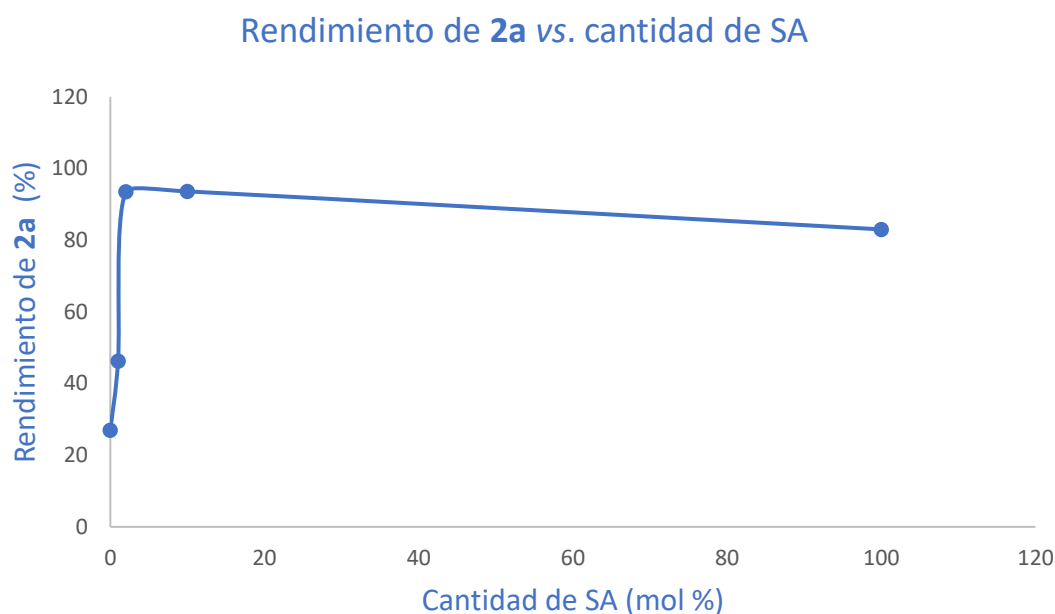
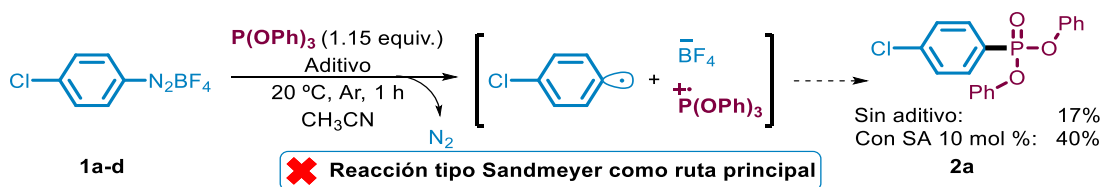


Figura 5

Para recopilar información sobre el mecanismo por el que transcurría la arilación de TPP en nuestras condiciones de reacción llevamos a cabo una serie de experimentos. En primer lugar, decidimos comprobar si la reacción transcurría sencillamente a través de una transferencia electrónica (SET) entre la sal de diazonio formada *in situ* y el TPP⁶¹ (reacción tipo Sandmeyer).³ Con este propósito se hizo reaccionar directamente la sal de diazonio proveniente de la 4-cloroanilina (**1a-d**) con el TPP a 20 °C en acetonitrilo. Se obtuvo un 17% del fosfonato **2a**, que aumentó a un 40% al añadir SA (**Esquema 10**), por

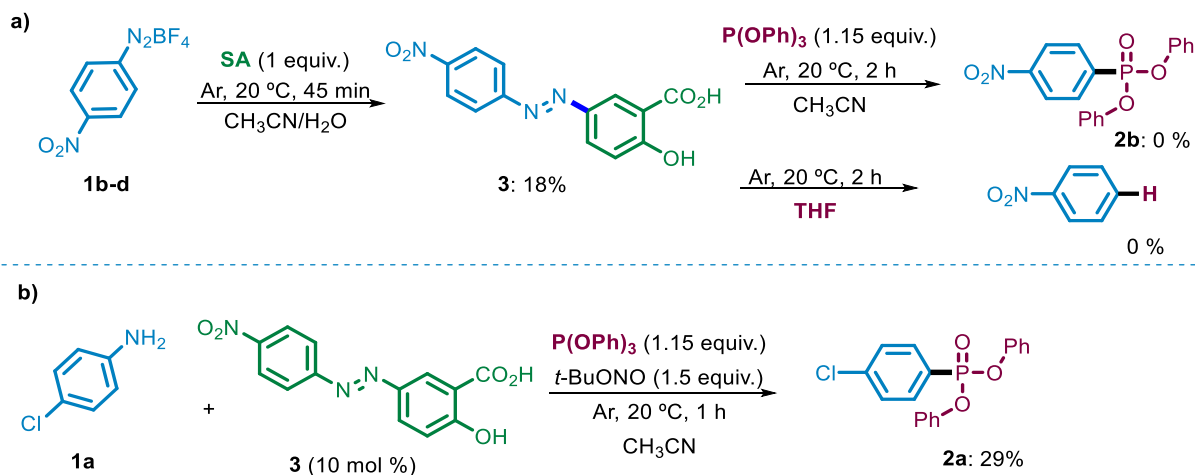
⁶¹ Yasui, S.; Fujii, M.; Kawano, C.; Nishimura, Y.; Shioji, K.; Ohno, A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2* **1994**, 2, 177-183.

lo que se descartó que esta fuera el mecanismo principal en nuestras condiciones de reacción. La formación de producto en bajos rendimientos en ausencia de SA (reacción de fondo), podría ocurrir a través de diazoanhídridos intermedios (Ar-N=N-O-N=N-Ar) o de triazenos intermedios (ArN=N-NHAr) y su posterior fragmentación radicalaria (ver apartado 1.2 en la introducción).



Esquema 10

Para tratar de averiguar cuál era la especie catalíticamente activa, se hizo reaccionar directamente la sal de diazonio (**1b-d**) con el SA, y se aisló un sólido marrón con un rendimiento bajo. Sin embargo, el compuesto obtenido (**3**) resultó ser el producto de un acoplamiento azo y permaneció invariable en THF o en presencia de cantidades estequiométricas de TPP (**Esquema 11a**). Por otro lado, el azocompuesto **3** tampoco catalizó de manera apreciable la reacción estudiada (**Esquema 11b**).

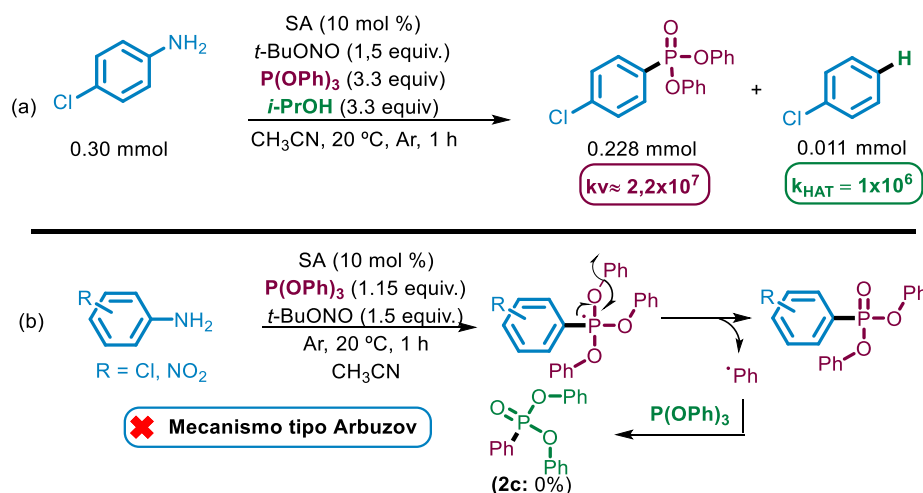


Esquema 11

Por otro lado, un experimento de competencia con el isopropanol, para el cual estaba descrita la velocidad de abstracción del átomo de hidrógeno ($k_{\text{HAT}} \approx 10^6 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$),⁶² nos

⁶² Minisci, F.; Coppa, F.; Fontana, F.; Pianese, G.; Zhao, L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 3929-3933.

permitió estimar la constante de velocidad de adición del radical 4-clorofenil al TPP (Esquema 12a). Este experimento indicó que la adición del radical arilo al TPP ocurre de forma muy rápida en nuestras condiciones de reacción ($k_v \approx 2.2 \times 10^7 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$), lo que le permite competir favorablemente con otras posibles reacciones radicalarias secundarias. Esto también nos permite descartar un mecanismo radicalario tipo Arbuzov, ya que el radical fenilo que se formaría sería atrapado por el TPP, y en ningún caso observamos la formación del producto **2c** (Esquema 12b). Además, aunque se sabe que los radicales fenilo reaccionan rápidamente con los fosfitos de trimetilo para formar fenilfosfonatos de dimetilo,⁶³ en nuestro caso, un mecanismo tipo Arbuzov implicaría la rotura de un enlace O-C(sp²) más fuerte, para formar el producto y el radical fenilo.



Esquema 12

Finalmente, para explicar la diferente reactividad mostrada por los fosfitos examinados en nuestras condiciones de reacción (Tabla 3, entrada 7), se midieron los potenciales redox del TPP, el SA y el fosfito de trietilo. Considerando los valores experimentales obtenido por voltametría cíclica, el radical saliciloilo (SA[•], $E_{p/2}^{\text{ox}} = +1.97 \text{ V vs SCE}$) podría oxidar al TPP ($E_{p/2}^{\text{ox}} = +1.85 \text{ V vs SCE}$), pero la oxidación de P(OEt)₃ es ligeramente desfavorable ($E_{p/2}^{\text{ox}} = +2.04 \text{ V vs SCE}$). Como las diferencias en los potenciales no eran muy grandes decidimos valorar la transferencia electrónica analizando la variación de los voltagramas cíclicos al añadir el otro posible componente del par redox. Como se puede ver en la Figura 6 (izquierda), el potencial de inicio de la mezcla TPP+ SA (en color rojo)

⁶³ Fu, J.-J. L.; Bentrude, W. G.; Griffin, C. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 7717-7722.

es el mismo que el del SA solo (en color azul), pero se alcanza una densidad de corriente mayor con la mezcla, lo que indica que, tras la oxidación del SA, se produce un SET del TPP al radical saliciloilo. Por otro lado, cuando se realiza el mismo experimento, sustituyendo al TPP por el $\text{P}(\text{OEt})_3$ (Figura 6, derecha), la oxidación de la mezcla (en rojo) empieza 400 mV antes que la del SA (en azul) y la densidad de corriente no aumenta con la mezcla. Este resultado sugiere que el $\text{P}(\text{OEt})_3$ reacciona directamente con el SA, y no su radical, lo que implica que el SA se consume antes de que pueda ocurrir una SET con el fosfito y ello impide su posible participación en la reacción deseada.

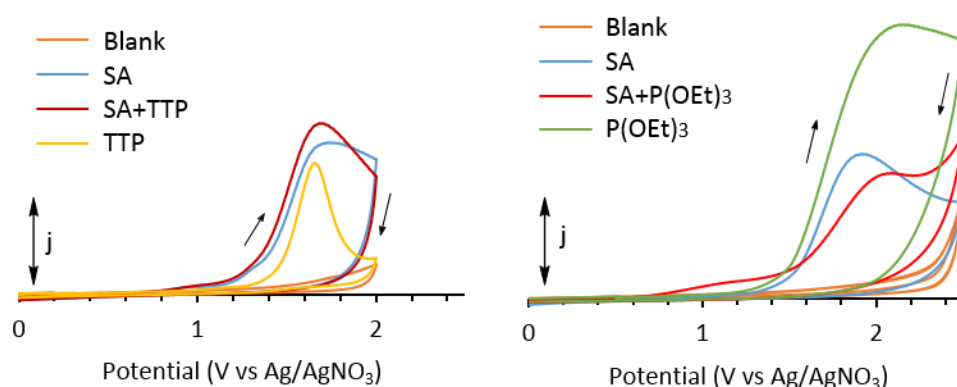


Figura 6

3.2. MECANISMO PROPUESTO

Basándonos en la bibliografía y en los estudios mecanísticos antes descritos, hemos propuesto el mecanismo mostrado en el Esquema 13. La reacción de la anilina (**1**) con *t*-BuONO puede proporcionar la correspondiente sal de diazonio, que en contacto con el SA podría intercambiar el contraión para formar la sal (**I**). Este intermedio podría evolucionar al diazobenzoato (**III**),⁶⁴ o formar el azocompuesto (**II**), que es catalíticamente inactivo. Según la bibliografía, los aciloxidiazoarilos descomponen fácilmente para generar N_2 y radicales arilo (ver Esquema 5 en la introducción). Por lo que la fragmentación del compuesto (**III**) generaría los radicales arilo y saliciloilo. Este segundo radical, sería capaz de oxidar el TPP, como se comprobó en los estudios voltamétricos, regenerando el SA y formando el catión radical (**IV**). A partir de aquí, se plantearon dos posibles caminos. En el camino A, el catión radical (**IV**) se hidrolizaría,

⁶⁴ La unión por el carboxilato se propuso basándose en la observación que el bloqueo de esta parte del catalizador provoca una mayor disminución en el rendimiento respecto al hidroxilo (Entradas 12 y 13 Tabla 1), efecto que se observó también en otros trabajos del grupo (Ref. 39)

The diagram illustrates a proposed catalytic cycle for the conversion of arylhydrazones (II) to aryl azides (I) using a phosphine catalyst. The cycle is divided into two main pathways: Camino A and Camino B.

Key Species and Reagents:

- (II):** Arylhydrazone (Ar-N=N-C₆H₃(OH)-COOH)
- (I):** Aryl azide intermediate (Ar-N₃-C₆H₃(OH)-CO₂⁻)
- (III):** Arylhydrazone intermediate (Ar-N=N-C₆H₃(OH)-COO[•])
- (SA):** Salicylic acid (C₆H₄(OH)-COOH)
- (SA[•]):** Salicylic acid radical (C₆H₄(OH)-COO[•])
- (IV):** Phosphine oxide (P(OPh)₃)
- (V):** Phosphine oxide radical (PhO-P(=O)(OPh)[•])
- (VI):** Phosphine oxide radical (Ar-P(=O)(OPh)[•])
- (2):** Phosphine catalyst (Ar-P(=O)(OPh)₂)
- (NTB):** t-BuONO
- (PhOH):** Phenol

Catalytic Cycle Details:

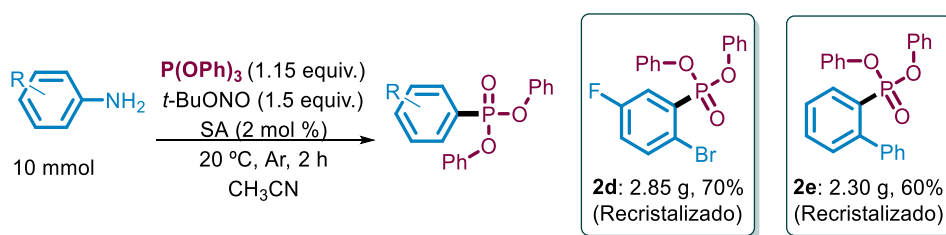
- Camino A:**
 - Reaction of (II) with (I) to form (III) and (SA).
 - Reaction of (III) with (SA[•]) to form (IV) and (SA).
 - Reaction of (IV) with (PhOH) to form (V) and (2).
 - Reaction of (V) with (ArNH₂) to form (I) and (2).
- Camino B:**
 - Reaction of (IV) with (PhOH) to form (VI) and (2).
 - Reaction of (VI) with (ArNH₂) to form (I) and (2).

Reagents and Conditions:

- ArNH₂ (1):** Arylamine
- t-BuOH:** tert-Butanol
- t-BuO⁻ N₂⁺ Ar:** tert-Butyl azide
- H₂O:** Water
- t-BuONO (NTB):** tert-Butyl nitrite
- SET:** Single Electron Transfer
- H⁺:** Proton
- Ar:** Aryl group
- OPh:** Phenyl group

3.3. ESCALADO Y APLICACIONES SINTÉTICAS

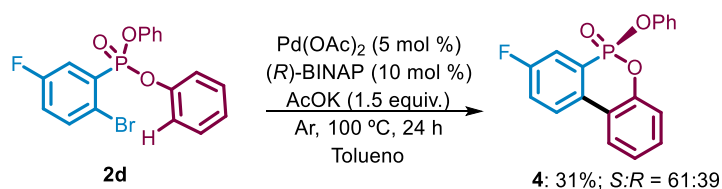
Una vez estudiadas las condiciones de reacción y el mecanismo, decidimos comprobar si podíamos escalar la reacción para examinar algunas aplicaciones sintéticas de los fosfonatos. Para ello elegimos primeramente los fosfonatos **2d** y **2e**, cuya síntesis se llevó a cabo a partir de 10 mmol de las correspondientes anilinas (**Esquema 14**). Puesto que nuestros estudios de la reacción mostraron que era posible disminuir la cantidad de SA hasta un 2 mol %, estas reacciones a mayor escala se llevaron a cabo en estas condiciones. Conviene destacar que previamente llevamos a cabo la obtención de los compuestos **2d** y **2e** a menor escala (0.30 mmol) y con un 10 mol % de SA, obteniendo rendimientos después de purificación por columna del 72% y 58%, respectivamente. Como puede apreciarse en el **Esquema 14**, al aumentar la escala a 10 mmol y disminuir la cantidad de SA, estos compuestos fueron obtenidos con rendimientos similares, incluso tras una recristalización que permitió obtenerlos con mayor pureza.



Esquema 14

Como primera aplicación sintética decidimos explorar la C-H arilación intramolecular del fosfonato **2d**, catalizada por Pd. Para llevar a cabo esta reacción nos basamos en un procedimiento previamente descrito, pero sin usar las condiciones óptimas descritas por esos autores porque requerían ligandos de los que no disponíamos.⁶⁵ Empleando Pd(OAc)_2 como precatalizador, (*R*)-BINAP como ligando quiral y AcOK como base, conseguimos preparar el fosfonato **4** con un rendimiento y enantioselectividad bajos (**Esquema 15**). Aunque sería necesaria una mayor optimización, se demostró que este método es válido para obtener, fosfonatos de biarilo quirales con un átomo de fósforo estereogénico, en solo dos pasos de reacción y a partir de reactivos muy asequibles. Para comprobar la enantioselectividad de esta reacción también preparamos la mezcla racémica correspondiente, llevando a cabo la reacción en ausencia de ligandos, y comparamos los cromatogramas usando una columna quiral en HPLC (ver parte experimental y anexos).

⁶⁵ Xu, G.; Li, M.; Wang, S.; Tang, W. *Org. Chem. Front.* **2015**, 2, 1342–1345.



Esquema 15

A continuación, se estudió la transformación del fosfonato **2e** en derivados de fosfina, por su gran utilidad como ligandos en la catálisis con metales de transición, que, además, suelen presentar síntesis costosas y con muchos pasos. Estudios anteriores demuestran que la preparación de derivados de fosfina por adición de reactivos de Grignard a fosfonatos de dialquilo tiene lugar con muy malos rendimientos, observándose mayoritariamente una descomposición tipo Arbuzov del fosfonato.⁶⁶ Mas recientemente esta limitación ha sido resuelta con la adición del NaOTf en cantidades estequiométricas.⁶⁷ Con estos precedentes examinamos la adición de MeMgBr en exceso al fosfonato de difenilo **2d**, observando que el óxido de dimetil(aril)fosfina **5** se obtenía con un excelente rendimiento, en sólo 30 min a 0 °C y sin necesidad de aditivos (**Esquema 16**). Este compuesto puede reducirse siguiendo un procedimiento descrito al Methyl JohnPhos que es un ligando empleado a acoplamientos catalizados por Pd.⁶⁷ La adición de dos equivalentes de PhMgBr también se produjo eficientemente para obtener el óxido de triarilfosfina **6**, aunque en este caso se requirió un mayor exceso de reactivo y más tiempo de reacción. Conviene destacar que en este óxido de triarilfosfina y en algunos derivados, el óxido de fosfina ha actuado como grupo director facilitando una C(sp²)-H activación del anillo aromático adyacente y permitiendo la introducción de una gran variedad de funcionalidades.⁶⁸ Aprovechando que la adición del PhMgBr se producía a menor velocidad, conseguimos añadir sólo un grupo fenilo, llevando a cabo la reacción en 1 h y con 1.2 equivalentes de reactivo, para obtener fosfinato racémico **7** con buen rendimiento. Además, haciendo reaccionar este compuesto con MeMgBr (más reactivo que PhMgBr), conseguimos preparar la fosfina racémica **8** con tres radicales diferentes y con excelente rendimiento. Conviene destacar que la preparación de óxidos de fosfina asimétricos es una tarea compleja,⁶⁹ y estos resultados demuestran que los arilfosfonatos

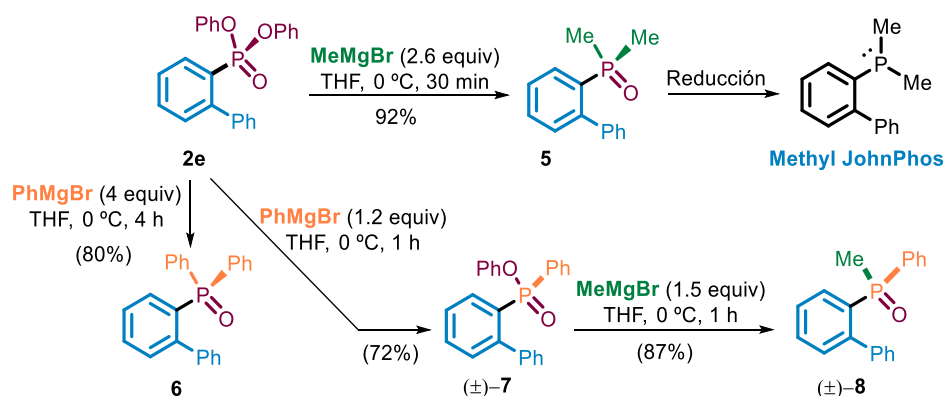
⁶⁶ Mikulski, C. M.; Karayannis, N. M.; Minkiewicz, J. V.; Pytlewski, L. L.; Labes, M. M. *Inorg. Chim. Acta* **1969**, *3*, 523–526.

⁶⁷ Kendall, A. J.; Salazar, C. A.; Martino, P. F.; Tyler, D. R. *Organometallics* **2014**, *33*, 6171–6178.

⁶⁸ Zhang, H.; Yang, S. *Sci China Chem.* **2015**, *58*, 1280–1285.

⁶⁹ Nishiyama, Y.; Hazama, Y.; Yoshida, S.; Hosoya, T. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3899–3902.

de difenilo son precursores muy convenientes para preparar estos compuestos por adición de reactivos de Grignard.



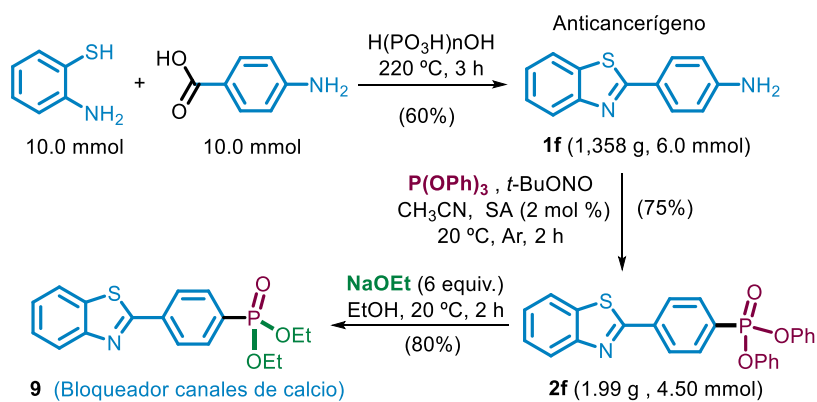
Esquema 16

Por último, decidimos aprovechar la metodología sintética desarrollada para llevar a cabo la síntesis del compuesto **9**, el cual bloquea eficientemente los canales de calcio y es un análogo del fármaco fostedil.⁷⁰ La anilina precursora **1f** la preparamos por condensación del ácido *p*-aminobenzoico con el 2-aminotiofenol, calentando en ácido polifosfórico, para obtener el compuesto deseado con buen rendimiento. Conviene resaltar que este benzotiazol exhibe una potente actividad contra el cáncer de mama, tanto *in vitro* como *in vivo*.⁷¹ A continuación, empleando la metodología desarrollada en este trabajo, obtuvimos casi 2 g del fosfonato **2f** con muy buen rendimiento y empleando sólo 2 mol % de SA. Por último, se llevó a cabo la transesterificación, empleando etóxido de sodio recién preparado para obtener el dietil fosfonato deseado con excelente rendimiento (**Esquema 17**). Este procedimiento de transesterificación permite superar la limitación que tiene nuestro procedimiento con fosfitos de trialquilo y potencialmente permitiría preparar otros fosfonatos de dialquilo, seleccionando el alcóxido adecuado. Por otro lado, hemos llevado a cabo una secuencia de tres reacciones en ausencia de metales de transición, para preparar un compuesto bioactivo (**1f**) y transformarlo en otro también bioactivo (**9**). Aunque las metodologías de acoplamiento que emplean catalizadores derivados de metales de transición son muy versátiles, la toxicidad de estos metales obliga a reducir a niveles de trazas su contenido en compuestos farmacéuticos. Por esta razón,

⁷⁰ Yoshino, K.; Kohno, T.; Morita, T.; Tsukamoto, G. *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1528-1532

⁷¹ Shi, D.-F.; Bradshaw, T. D.; Wrigley, S.; McCall, C. J.; Lelieveld, P.; Fichtner, I.; Stevens, M. F. G. *J. Med. Chem.* **1996**, 39, 3375-3384.

desarrollar metodologías que permitan preparar compuestos bioactivos en ausencia de metales de transición es una estrategia muy deseable para la Química Médica.



Esquema 17

4. CONCLUSIONES

Los estudios realizados nos han permitido concluir que el ácido salicílico cataliza eficientemente la arilación de TPP a partir de anilinas que son transformadas *in situ* en sales de diazonio. La reacción tiene lugar a 20 °C en 1 h aproximadamente, sin necesidad de aditivos o activación fotoquímica, empleando solamente 2-10% molar de SA, y ha sido empleada para preparar gramos de tres fosfonatos distintos.

Los estudios realizados nos han permitido excluir varios mecanismos probables (Ej: tipo Sandmeyer o Arbuzov radicalaria) y se ha comprobado la presencia de radicales arilo intermedios. Por otro lado, se ha podido comprobar por voltametría cíclica que el radical saliciloilo es capaz de oxidar al TPP, pero no al $P(OEt)_3$. Basándonos en estos estudios, se ha propuesto un posible mecanismo que contempla dos posibilidades o caminos y uno de ellos se apoya en el efecto del radical persistente.

Por otro lado, hemos explorado la reactividad de los fosfonatos preparados desarrollando nuevos procedimientos o mejorando otros ya existentes, que revalorizan estos compuestos como intermedios sintéticos muy interesantes, tanto en el ámbito de la química orgánica convencional como de la química médica.

Los resultados de este Trabajo de Fin de Máster se han publicado en el artículo: *Radical Arylation of Triphenyl Phosphite Catalyzed by Salicylic Acid: Mechanistic Investigations and Synthetic Applications* en la revista *Journal of Organic Chemistry*, como parte del Special Issue: *The New Golden Age of Organophosphorus Chemistry*. DOI: <https://dx.doi.org/10.1021/acs.joc.0c00795>

5. EXPERIMENTAL

5.1. INSTRUMENTACIÓN Y MÉTODOS GENERALES

La mayoría de los reactivos fueron utilizados como se obtuvieron de Sigma-Aldrich, TCI Europe o Alfa-Aesar, a excepción del fosfito de trifenilo, que con el tiempo se volvía amarillo y se purificó disolviéndolo en acetato de etilo (AcOEt) y lavándolo con una disolución de hidróxido de sodio (NaOH) 1 M. El acetonitrilo (CH_3CN) de pureza 99.7% se compró de Panreac. La preparación de reactivos, cuyo origen no es comercial, está detallada más abajo.

Los rendimientos obtenidos por cromatografía de gases (GC) se realizaron en un cromatógrafo GC-FID (6890 Agilent, columna HP-5 30 m), utilizando adamantano como estándar interno (IS).

Las voltametrías cíclicas (CV) se realizaron en un potenciostato Origalys OGF500 con una velocidad de escaneos de 100 mV/s. Los electrodos utilizados fueron de carbón vidrioso de 3 mm como electrodo de referencia, un hilo de platino como electrodo auxiliar y Ag/AgNO₃ (0.01 M en CH_3CN) como referencia. Después de cada medida se añadió ferroceno como estándar interno.

Los puntos de fusión (mp) se midieron con un equipo Riecher Thermovar y no se corrigieron.

Los análisis de espectrometría de masas de baja resolución (MS) se realizaron en un espectrómetro Agilent 5973N de baja resolución con analizador de cuadrupolo, acoplado a un cromatógrafo de gases Agilent 6890N. Las condiciones cromatográficas fueron: gas portador helio (2 mL/min), 270 °C de temperatura en los bloques de inyección y detección y 1.0 μL de volumen de muestra. El programa de temperatura fue 80 °C de temperatura inicial, 3 min de tiempo inicial, velocidad de calentamiento 20 °C/min y 270 °C de temperatura final durante 17.5 min. La columna utilizada fue de tipo HP-5 de 18 m de longitud, siendo la fase estacionaria OV-101. Para la detección se usó impacto electrónico (EI) a 70 eV como fuente de ionización y los iones que se derivan de las rupturas se dan como intensidad relativa porcentual entre paréntesis frente al pico base.

Los espectros de resonancia magnética nuclear (NMR) fueron registrados a 300 MHz o 400 MHz para ^1H , a 75 MHz o 101 MHz para ^{13}C y a 122, 162 o 202 MHz para ^{31}P . Los desplazamientos químicos (δ) se dan en unidades de partes por millón (ppm) con respecto al TMS en el caso de ^1H y ^{13}C y con respecto al H_3PO_4 para ^{31}P y las constantes de acoplamiento (J) se dan en hercios (Hz). La multiplicidad de las señales se indica como

sigue: s (singlete), d (doblete), t (triplete), dd (doblete de dobletes), m (multiplete). Los espectros de ^{13}C NMR se registraron con desacoplamiento de ^1H a 101 MHz.

La relación enantiomérica se determinó con un HPLC quirál (1100 Series Agilent Hewlett-Packard; bomba: G1311A; detector: DAD G1315B; Columna quirál: AD-H Chiral-pack; Tamaño de partícula: 5 μm ; Dimensiones: 4.6 mm x 250 mm). Las masas exactas se determinaron con un espectrómetro de masas de alta resolución HRMS (Agilent 7200 de Quadrupole-Time of Flight (Q-TOF)).

Las cromatografías en capa fina (TLC) se realizaron en cromatoplasas prefabricadas sobre soporte de aluminio de gel de sílice 60 [Merck silica gel 60 F₂₅₄]. La Cromatografía en columna (CC) se realizó en columnas de vidrio empaquetadas a mano, usando como fase estacionaria gel de sílice Merck 60, con un tamaño de partícula 0,060-0,200 nm.

5.2. OPTIMIZACIÓN

Optimización de las condiciones de reacción

En un Schlenk, limpio y seco, colocado en un baño de agua a 20 °C, se añadió la 4-Cloroanilina **1a** (38.25 mg, 0.30 mmol), el SA (4.14 mg, 0.03 mmol, 10 mol %) y los aditivos sólidos, junto con el agitador magnético. A continuación, se selló el sistema con septum de goma, se realizaron tres ciclos de argón/vacío, y se añadió el disolvente (1.5 mL). Se dejó agitar hasta completa disolución, y seguidamente se añadieron el TPP (94 μL , 0.45 mmol), el *t*-BuONO (60 μL , 0.45 mmol) y los aditivos líquidos. Se dejó reaccionar durante 1 h bajo agitación vigorosa. Una vez transcurrido este tiempo, se diluyó la reacción con unos 20 mL de AcOEt, se disolvió el adamantano (40.86 mg, 0.30 mmol) y se determinó el rendimiento por GC.

Perfil de reacción.

Se siguió el mismo procedimiento que para la optimización de las condiciones, pero sin usar aditivos, y variando el tiempo que se dejaba reaccionar la mezcla, para detener por completo la reacción al tiempo deseado, se añadieron 2 equivalentes de TEMPO, y el rendimiento se calculó por GC.

Rendimiento de **2a** vs. Cantidad de SA.

Se siguió el mismo procedimiento que para la optimización de las condiciones, pero sin usar aditivos, y variando la cantidad de SA añadida.

5.3. ESTIMACIÓN DE LA CONSTANTE DE VELOCIDAD

En un tubo Schlenk limpio y seco, dispuesto en el seno de un baño de agua a 20 °C, se añadieron la 4-Cloroanilina **1a** (38.25 mg, 0.30 mmol) y el SA (4.14 mg, 0.03 mmol, 10 mol %). Seguidamente se realizaron tres ciclos de argón/vacío y se añadió el disolvente (CH₃CN, 1.5 mL), dejando el sistema bajo agitación vigorosa y esperando a la completa disolución de los reactivos sólidos antes de continuar. A continuación, se añadieron los reactivos líquidos: *i*-PrOH (94.18 µL, 1 mmol), el TPP (283.82 µL, 1 mmol) y por último el *t*-BuONO (60 µL, 0.45 mmol), observándose el oscurecimiento de la reacción y la evolución de burbujas de N₂. Al transcurrir 1 h, la mezcla se diluyó con 25 mL de AcOEt, se añadió el SI (adamantano, 0.30 mmol), y se procedió a calcular las cantidades formadas de **2a** y clorobenceno con sus respectivas rectas de calibrado. Teniendo en cuenta la constante de transferencia de hidrógeno descrita en la bibliografía ($k_{vPr^iOH} \approx 10^6 M^{-1}s^{-1}$), y las cantidades de **2a** y clorobenceno formados, se estimó la constante de velocidad de la reacción según la siguiente fórmula:

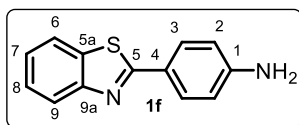
$$k_v \approx \frac{0.228 \text{ mmol } \mathbf{2a}}{0.0106 \text{ mmol } PhCl} \times k_{vPr^iOH} = 2.16 \times 10^7 M^{-1} s^{-1}.$$

5.4. PREPARACIÓN DE REACTIVOS

Síntesis de 4-(Benzo[d]tiazol-2-il)anilina (**1f**):

La síntesis de la anilina **1f** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito previamente.⁷² A un tubo a presión se añadieron el ácido 4-aminobenzoico (1.37 g, 10.0 mmol, 1 equiv.), el ácido polifosfórico (4 g), y un imán para agitar. A continuación, se inició la agitación y se calentó de forma moderada hasta conseguir una mezcla homogénea, a la que se le añadió el 2-aminotiofenol (1.04 mL, 10.0 mmol, 1 equiv.). El tubo se cerró con un tapón de teflón y se calentó a 220 °C durante 3 h en un baño de arena. Una vez transcurrido el tiempo, se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y el contenido del tubo se vertió en una disolución acuosa de amoníaco (15 mL, 25% v/v). La fracción sólida se recogió por filtración y se recrystalizó en etanol (13 mL, de 60 °C hasta 20 °C), obteniendo un sólido blanco cristalino (1.358 g, 6 mmol, 60%).

⁷² Narva, S.; Chitti, S.; Amaroju, S.; Goud, S.; Alvala, M.; Debajan, B.; Jain, N.; Gowri, C.S.K.V. *J. Het. Chem.* **2019**, *56*, 520-532.



TLC: R_f 0.36 (70:30 Hexano/AcOEt).

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.05 – 7.79 (m, 4H), 7.38 (dt, J = 38.0, 7.6 Hz, 2H), 6.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 3.76 (s,

2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168.7 (C^5), 154.3 (C^{9a}), 149.4 ($\text{C}^1\text{-NH}_2$), 134.7 ($\text{C}^{5a}\text{-S}$), 129.3 (2x $\text{C}^3\text{-H}$), 126.2 ($\text{C}^8\text{-H}$), 124.66 ($\text{C}^7\text{-H}$), 124.04 (C^4), 122.6 ($\text{C}^6\text{-H}$), 121.5 ($\text{C}^9\text{-H}$), 114.9 (2x $\text{C}^2\text{-H}$) ppm.

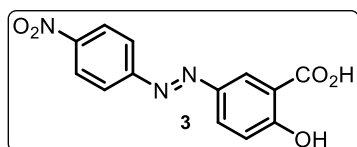
Preparación de Tetrafluoroborato de 4-clorobenzodiazonio (**1a-d**) y de Tetrafluoroborato de 4-nitrobenzodiazonio (**1b-d**):

La correspondiente anilina (10 mmol) se disolvió en una mezcla acuosa 50% (w/w) de ácido tetrafluoroborónico (5 mL, 39.9 mmol, 4 equiv.) y agua destilada (5 mL). La disolución se dejó enfriar a 0 °C en un baño de hielo, y sobre ella se añadió, en porciones de 0.25 mL a lo largo de 10 min, una disolución recién preparada de nitrito sódico (700 mg, 10.1 mmol) en agua (3 mL). Se agitó durante 30 min y el precipitado formado se filtró y lavó con agua. Este sólido se disolvió en la mínima cantidad de acetona y se precipitó añadiendo Et_2O . El nuevo precipitado se filtró y se secó a vacío durante varias horas hasta peso constante. Las sales de diazonio se utilizaron directamente sin más purificaciones.

Obtención del ácido 2-hidroxi-5-((4-nitrofenil)diazenil)benzoico (**3**):

En un matraz de fondo redondo seco se añadió, junto al agitador magnético, el Tetrafluoroborato de 4-nitrobenzodiazonio (**1b-d**, 1.185 g, 5.0 mmol) y el SA (690 mg, 5.0 mmol). A continuación, el sistema se selló y se realizaron tres ciclos de argón/vacío, y seguidamente, se añadieron bajo argón el acetonitrilo (13.20 mL) y el agua (6.80 mL). Se protegió el sistema de la luz y se agitó durante 40 min en un baño de agua a 20 °C. Transcurrido el tiempo, se extrajo la fase acuosa con Et_2O (3x20 mL) y el conjunto de fases orgánicas se secó sobre MgSO_4 , se filtró el sulfato y se obtuvo un precipitado oscuro después de eliminar el disolvente. Este precipitado se redisolvió en Et_2O y se añadió hexano hasta formarse un precipitado de color rojo intenso. El precipitado se filtró y secó a vacío, obteniéndose el producto puro **3** (287.2 mg, 0.90 mmol, 18%). Se confirmó su concordancia con los espectros publicados en la bibliografía.⁷³

⁷³ Harveer, K.; Jasmineen, S. *Bull. Chem. Soc. Ethiop.* **2014**, 28, 475-480.



$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, Acetona- d_6): δ 8.56 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 8.22 (dd, $J = 8.9, 2.5$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H), 7.20 (d, $J = 8.9$ Hz,

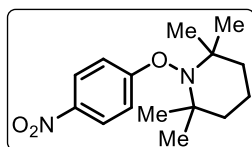
1H), 3.42 – 3.12 (m, 1H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (126 MHz, Acetona- d_6): δ 172.2, 166.2, 156.7, 149.7, 146.2, 130.0, 128.7, 125.7, 124.2, 119.5, 113.8 ppm.

5.5. EXPERIMENTOS MECANÍSTICOS

Captura del radical arilo con TEMPO:

En un tubo Schlenk seco se añadieron todos los reactivos sólidos: la 4-nitroanilina (**1b**, 41.1 mg, 0.30 mmol) el TEMPO (93.9 mg, 0.6 mmol) y el SA (4.14 mg, 0.03 mmol). Después de 3 ciclos de argón/vacío, se añadió, bajo argón, el TPP (90.4 μL , 0.35 mmol) y el *t*-BuONO (60 μL , 0.45 mmol), seguidos por el acetonitrilo (1.5 mL). El tubo se sumergió en un baño de agua a 20 °C y la mezcla se agitó durante 1 h. Al transcurrir este tiempo se diluyó con 25 mL de AcOEt, se evaporó el disolvente, y se purificó por CC (de 100:0 a 90:10 hexano/acetato) obteniéndose un sólido blanco (26.7 mg, 0.096 mmol, 32 %).



TLC: R_f 0.65 (90:10 Hexano/AcOEt).

MS (EI-DIP) m/z (%): 278 (M^+ , 11), 263 (43), 149 (20), 125 (100), 97 (40).

$^1\text{H-NMR}$ (NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 8.14 (d, $J = 9.5$ Hz, 2H), 7.30 (br s, 2H), 1.65 – 1.56 (m, 5H), 1.45 – 1.42 (m, 1H), 1.24 (s, 6H), 0.98 (s, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 168.8 (C), 141.2 (C), 125.6 (CH), 114.2 (CH), 61.0 (C), 39.8 (CH_2), 32.4 (CH_3), 20.6 (CH_3), 17.0 (CH_2) ppm.

Uso de la sal de diazonio **1a-d** como precursor del radical arilo:

En un tubo Schlenk seco se añadieron el Tetrafluoroborato de 4-clorobenzodiazonio (**1a-d**, 67.9 mg 0.3 mmol), el aditivo correspondiente y el agitador magnético, sellando el tubo a continuación y realizando tres ciclos de argón/vacío. El tubo se colocó en un baño de agua a 20 °C y se añadió el CH_3CN (1.5 mL), dejando la mezcla bajo agitación intensa. Por último, se adicionó el TPP (90.4 μL , 0.35 mmol) y se agitó durante 1 h. Al transcurrir este tiempo, se diluyó la mezcla en 20 mL de AcOEt y se añadió el SI (adamantano, 0.30

mmol) para determinar el rendimiento por GC. Obteniéndose un rendimiento del 17 % sin aditivos, que subió al 40 % al añadir el SA.

Evaluación del ácido 2-hidroxi-5-((4-nitrofenil)diazenil)benzoico (**3**) como posible intermedio de reacción.

I. Reacción con TPP:

En un Schlenk seco, colocado en un baño de agua a 20 °C, se añadió el ácido 2-hidroxi-5-((4-nitrofenil)diazenil)benzoico (**3**, 86.1 mg, 0.30 mmol), junto con el agitador magnético, y se realizaron 3 ciclos de argón/vacío. A continuación, se añadió bajo argón el CH₃CN (1.5 mL) y se agitó la mezcla antes de añadir el TPP (90.4 µL, 0.35 mmol). Se mantuvo una agitación vigorosa durante 1 h y seguidamente se diluyó la mezcla de reacción con AcOEt (25 mL). No se observó la formación del producto **2a** ni por TLC ni por GC.

II. Reacción con THF:

Para esta reacción se siguió el mismo procedimiento que en la reacción anterior I, cambiando el acetonitrilo por 1.5 mL de THF y sin añadir TPP. Al inyectar la mezcla de reacción diluida en el GC no se observó la formación de nitrobenceno.

*III. Evaluación de **3** como posible catalizador:*

En un Schlenk seco se introdujeron la 4-cloroanilina (**1a**, 38.25 mg, 0.30 mmol) y el diazocompuesto (**3**, 8.61 mg, 0.03 mmol). Se realizaron tres ciclos de argón/vacío y se añadió el acetonitrilo, iniciando a continuación una agitación vigorosa, hasta disolución de los reactivos. Seguidamente se añadieron el TPP (90.4 µL, 0.35 mmol) y el *t*-BuONO (60 µL, 0.45 mmol) y se agitó durante 1 h. Al terminar el tiempo la mezcla se diluyó en 25 mL de AcOEt, se añadió adamantano como IS (0.3 mmol) y se observó que el producto **2a** se obtenía con un 29% de rendimiento (por GC).

Experimentos de Voltametría Cíclica:

Antes de realizar la medida en una nueva disolución el electrodo de carbón tenía que ser pulido y los tres electrodos lavados con acetona y secados.

Para determinar los potenciales de oxidación del SA, el TPP y el $P(OEt)_3$, se utilizaron disoluciones de 0.10 M Bu_4NPF_6 en acetonitrilo (3 mL), con SA (0.05 M), TPP (0.025 M), o fosfito de trietilo (0.04 M). Los resultados obtenidos se muestran en la Figura 7.

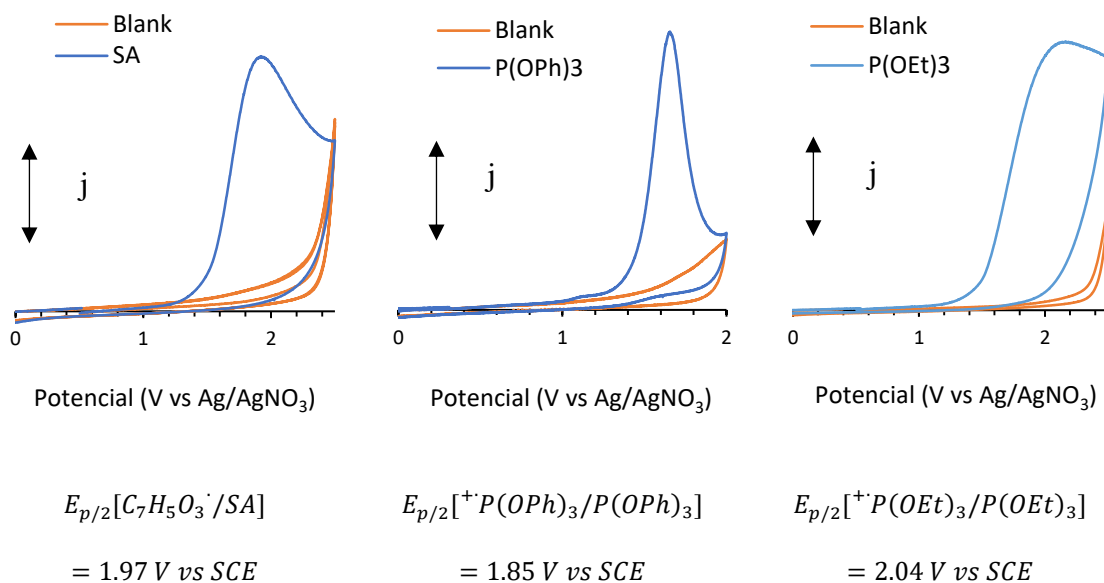


Figura 7

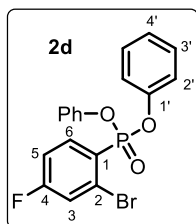
Para evaluar la posible transferencia electrónica entre especies del SA con el TPP se usó una disolución de acetonitrilo (3 mL) que contenía Bu_4NPF_6 (0.10 M) con SA (0.012 M), o TPP (0.025 M), o la mezcla SA + TPP (Figura 6, izquierda). De manera análogo, para evaluar la transferencia electrónica entre especies del SA y el fosfito de trietilo se usó una disolución de acetonitrilo (3 mL) que contenía Bu_4NPF_6 (0.10 M) con SA (0.05 M), o fosfito de trietilo (0.04 M), o la mezcla de SA y fosfito de trietilo (Figura 6, derecha).

5.6. PREPARACIÓN DE ARIL FOSFONATOS EN ESCALA DE GRAMO

Un tubo Schlenk de 50 mL seco y equipado con un agitador magnético, se introduce en un baño de agua a 20 °C y se le añade 1 equivalente de la anilina (1), 2 mol % de SA y se realizan 3 ciclos de argón/vacío. Seguidamente, se añade, bajo argón, el acetonitrilo

([0.20 M] en **1**) y se agita vigorosamente hasta disolución completa de los sólidos. A continuación, se añade el TPP (1.15 equiv.) y el *t*-BuONO (1.5 equiv.), observándose el oscurecimiento de la mezcla y la evolución de burbujas (N₂), por lo que a los 30 min se libera presión introduciendo una aguja durante un tiempo breve (1 min aprox.). La agitación continúa hasta alcanzar las 2 h, y en este momento se diluye con AcOEt (unos 50 mL), se concentra a vacío y se purifica por CC. Como los productos obtenidos son cristalinos se realiza una posterior recrystalización que permite obtenerlos con mayor pureza. Las cantidades exactas de reactivos para cada reacción se especifican a continuación:

Producto	Anilina (mmol)	TPP (mL)	<i>t</i> -BuONO (mL)	SA (mg)	CH ₃ CN (mL)
2d	10.0	3.02	1.96	27.6	50
2e	10.0	3.02	1.96	27.6	50
2f	6.0	1.81	1.19	16.6	30



(2-bromo-4-fluorofenil)fosfonato de difenilo (2d**)**

2.85 g (7.0 mmol, 70 %).

TLC: *R_f* 0.20 (80:20 Hexano/AcOEt).

mp: 64-66 °C.

CC: de 90:10 a 80:20 (Hexano/AcOEt).

RECRISTALIZACIÓN: 1:3 *i*-PrOH/ hexano.

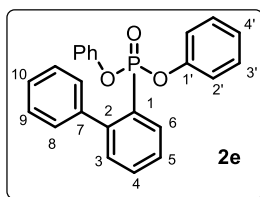
MS (EI-DIP) *m/z* (%): 408 (M⁺+2, 56), 406 (M⁺, 58), 327 (M⁺-Br, 50), 233 (46), 77 (100).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.89 (ddd, *J* = 16.1, 8.4, 3.2 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 8.7, 6.5, 4.7 Hz, 1H), 7.36 – 7.23 (m, 8H), 7.21 – 7.10 (m, 3H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 161.4 (dd, *J* = 250.9, 20.7 Hz, C⁵-F), 150.2 (d, *J* = 7.6 Hz, 2xC^{1'}), 136.4 (dd, *J* = 14.0, 7.3 Hz, C³-H), 130.2 (dd, *J* = 197.7, 6.2 Hz, C¹-P), 129.9 (4xC^{3'}-H), 125.6 (2xC^{4'}-H), 124.5 (dd, *J* = 24.6, 9.9 Hz, C⁶-H), 121.9 (dd, *J* = 22.2, 3.1 Hz, C⁴-H), 120.6 (d, *J* = 4.7 Hz, 4xC^{2'}-H), 119.6 (t, *J* = 3.5 Hz, C²-Br) ppm.

³¹P-NMR (202 MHz, CDCl₃): δ = 6.11 (d, *J* = 7.1 Hz) ppm.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculada para C₁₈H₁₃BrFO₃P 405.977, encontrada 405.9773.



2-[1,1'-bifenil]fosfonato de difenilo (2e):

2.30 g (6.0 mmol, 60 %).

TLC: R_f 0.30 (80:20 Hexano/AcOEt).

mp: 93-95 °C.

CC: de 95:5 a 80:20 (Hexano/AcOEt).

RECRISTALIZACIÓN: *i*-PrOH.

MS (EI-DIP) m/z (%): 386 (M^+ , 42), 293 (M^+ -OPh), 199 (100).

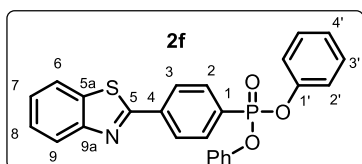
$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 8.36 – 8.27 (m, 1H), 7.65 (tt, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.54 (dtd, J = 7.6, 3.8, 1.4 Hz, 1H), 7.51 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.38 (m, 4H), 7.25 – 7.17 (m, 4H), 7.13 – 7.05 (m, 2H), 6.93 – 6.86 (m, 4H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ 150.5 (d, $^2J_{C-P}$ = 8.4 Hz, $2x\text{C}^{1'}$), 146.6 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.0 Hz, C^2), 141.2 (d, $^3J_{C-P}$ = 4.2 Hz, C^7), 134.6 (d, 2J = 10.8 Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), 133.0 (d, $^4J_{C-P}$ = 3.1 Hz, $\text{C}^4\text{-H}$), 131.9 (d, $^3J_{C-P}$ = 14.9 Hz, $\text{C}^5\text{-H}$), 129.7 ($2x\text{C}^9\text{-H}$), 129.6 ($4x\text{C}^{3'}\text{-H}$), 127.8 ($\text{C}^{10}\text{-H}$), 127.8 ($2x\text{C}^8\text{-H}$), 127.2 (d, $^3J_{C-P}$ = 15.6 Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), 125.9 (d, $^1J_{C-P}$ = 192.4 Hz, $\text{C}^1\text{-P}$), 124.9 (d, $^5J_{C-P}$ = 1.2 Hz, $2x\text{C}^{4'}\text{-H}$), 120.5 (d, $^2J_{C-P}$ = 4.8 Hz, $4x\text{C}^{2'}\text{-H}$) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (122 MHz, CDCl_3): δ 11.43 ppm.

HRMS (ESI-TOF): m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_3\text{P}$ 386.1072, encontrada 386.1071.

(4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil) fosfonato de difenilo (2f):



1.99 g (4.5 mmol, 75 %).

TLC: R_f 0.36 (80:20 Hexano/AcOEt).

mp: 133-135 °C.

CC: de 90:10 a 80:20 (Hexano/AcOEt).

RECRISTALIZACIÓN: 1:4 AcOEt/ hexano.

MS (EI-DIP) m/z (%): 443 (M^+ , 98), 350 (M^+ -OPh, 100), 77.

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 8.24 – 8.19 (m, 2H), 8.14 – 8.04 (m, 3H), 7.92 (dt, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 7.53 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.3 Hz, 1H), 7.43 (ddd, J = 8.3, 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.35 – 7.27 (m, 4H), 7.25 – 7.11 (m, 6H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ = 166.3 (C^5), 154.1 ($\text{C}^{9a}\text{-N}$), 150.3 (d, $^2J_{C-P}$ = 7.5 Hz, $2x\text{C}^{1'}$), 137.8 (d, $^2J_{C-P}$ = 3.5 Hz, C^4), 135.3 ($\text{C}^{5a}\text{-S}$), 133.1 (d, $^2J_{C-P}$ = 10.6 Hz, $2x\text{C}^2\text{-H}$), 129.93 ($4x\text{C}^{3'}\text{-H}$), 129.24 (d, $^2J_{C-P}$ = 192.9 Hz, C^1), 127.6 (d, $^2J_{C-P}$ = 16.0 Hz, $2x\text{C}^3\text{-H}$), 126.8 ($\text{C}^7\text{-H}$), 126.0 ($\text{C}^8\text{-H}$), 125.4 ($2x\text{C}^{4'}\text{-H}$), 123.7 ($\text{C}^6\text{-H}$), 121.9 ($\text{C}^9\text{-H}$), 120.7 (d, $^2J_{C-P}$ = 4.4 Hz, $4x\text{C}^{2'}\text{-H}$) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$: (162 MHz, CDCl_3): δ = 10.32 ppm.

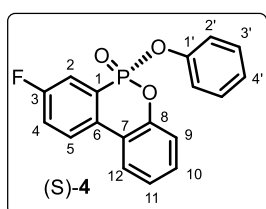
HRMS (ESI-TOF): m/z calculada para $\text{C}_{25}\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{PS}$ 443.0745, encontrada 443.074.

5.7. APLICACIONES SINTÉTICAS

Preparación del 6-oxido de 8-Fluoro-6-fenoxidibenzo[c,e][1,2]oxafosfinina (4):

Seguendo un procedimiento publicado,⁶⁵ se añadieron el fosfonato **2d** (81.43 mg, 0.20 mmol), el AcOK (29 mg, 0.30 mmol, 1.5 equiv.), el (*R*)-BINAP (12.45 mg, 0.02 mmol, 10 mol %) y el acetato de paladio (11.25 mg, 0.01 mmol, 5 mol %) a un tubo de presión seco. Después de 3 ciclos de argón/vacío para purgar el sistema se añadió el tolueno seco (1.0 mL) y se selló el sistema con un tapón de teflón. El tubo se colocó en un baño de arena a 100 °C y se agitó durante 24 h. Una vez transcurrido este tiempo, se dejó enfriar, se evaporó el disolvente a vacío y se purificó el residuo por CC, obteniendo un sólido blanquecino correspondiente al producto **4** (20.0 mg, 0.06 mmol, 31%).

Para determinar la relación de enantiómeros se obtuvo el racemato de **4** de manera análoga, pero realizando la reacción en ausencia de ligando quiral. La comparación por HPLC quiral del racemato con el producto obtenido con (*R*)-BINAP (ver [anexo 6.3](#)) nos permitió concluir que en presencia del ligando quiral se obtenía un e.r = 69:31, siendo mayoritario el enantiómero (*S*), según la biliografía.⁶⁵



TLC: *R_f* 0.24 (70:30 Hexano/AcOEt).

CC: de 70:30 a 60:40 (Hexano/AcOEt).

MS (EI-DIP) *m/z* (%): 326 (*M*⁺, 78), 233 (100), 186 (45).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.99 (ddd, *J* = 8.9, 7.4, 4.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, *J* = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.69 (ddd, *J* = 16.0, 7.4, 2.8 Hz, 1H), 7.48 – 7.38 (m, 2H), 7.34 – 7.21 (m, 4H), 7.18 – 7.12 (m, 1H), 7.04 (dt, *J* = 8.4, 1.3 Hz, 2H) ppm.

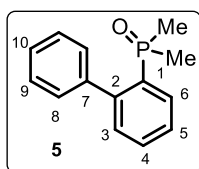
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 162.1 (dd, ¹*J*_{C-F} = 252.8, ³*J*_{C-P} = 22.3 Hz, C³-F), 149.6 (2xd, ²*J*_{C-P} = 7.8 Hz, C^{1'} and C⁸), 133.5 (dd, ²*J*_{C-P} = 6.4, ⁴*J*_{C-F} 3.4 Hz, C⁶), 130.7 (C¹⁰-H), 129.9 (2xC^{3'}-H), 126.9 (dd, ³*J*_{C-P} = 14.6, ³*J*_{C-F} 7.6 Hz, C⁵-H), 125.6 (C¹²-H), 125.33 (C¹¹-H), 125.29 (C^{4'}-H), 123.8 (dd, ¹*J*_{C-P} = 182.6, ³*J*_{C-F} = 6.8 Hz, C¹), 122.1 (d, ³*J*_{C-P} = 11.8 Hz, C⁷), 121.6 (dd, ²*J*_{C-F} = 22.0, ⁴*J*_{C-P} = 3.0 Hz, C⁴-H), 120.7 (d, ³*J*_{C-P} = 4.4 Hz, 2xC^{2'}-H), 120.4 (d, ³*J*_{C-P} = 7.1 Hz, C⁹-H), 117.4 (dd, ²*J*_{C-F} = 23.1, ²*J*_{C-P} = 9.9 Hz, C²-H) ppm.

³¹P-NMR (162 MHz, CDCl₃): δ 5.04 (d, ⁴*J*_{P-F} = 8.0 Hz) ppm.

HRMS (ESI-TOF): *m/z* calculada para C₁₈H₁₂FO₃P 326.0508, encontrada 326.0511.

Preparación de Óxido de [1,1'-Bifenil]-2-yldimetilfosfina (5):

Se añadió el fosfonato **2e** (115.92 mg, 0.30 mmol) en un matraz de fondo redondo seco y equipado con un agitador magnético. El sistema se purgó con 3 ciclos de argón/vacío y, bajo argón, se añadió el THF (3 mL) y se inició una agitación vigorosa. El matraz se introdujo en un baño de hielo y sal, controlando que la temperatura no aumentase de los 0 °C. Una vez que el sistema alcanzó esta temperatura, se añadió el MeMgBr (400 µL, 2.4 M, 2.6 equiv.) gota a gota durante 5 min, dejando caer la disolución por las paredes del matraz para enfriarla. La agitación intensa continuó durante 30 min y al transcurrir este tiempo, la reacción se detuvo añadiendo H₂SO₄ (0.5 mL, 0.10 M), sin retirar el matraz del baño frío. La mezcla obtenida se extrajo con CH₂Cl₂ (3x10 mL) y la combinación de fases orgánicas se secó sobre MgSO₄, se filtró, y se evaporó a vacío. Obteniéndose un residuo que se purificó por CC para obtener el compuesto **5** puro (63.0 mg, 0.28 mmol, 92%).



TLC: *R_f* 0.18 (90:10 AcOEt/MeOH).

CC: de 100:0 a 80:20 (AcOEt/MeOH).

MS (EI-DIP) *m/z* (%): 230 (M⁺, 12), 229 (M⁺-H, 100), 215 (M⁺-Me, 8), 152 (10).

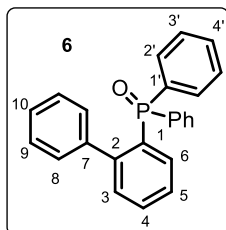
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.16 – 8.06 (m, 1H), 7.50 (p, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.42 – 7.37 (m, 3H), 7.35 – 7.31 (m, 2H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 1.37 (d, *J* = 13.1 Hz, 6H) ppm.

¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃): δ 144.5 (d, ²*J*_{C-P} = 9.9 Hz, C²), 141.2 (d, ³*J*_{C-P} = 3.3 Hz, C⁷), 132.8 (d, ¹*J*_{C-P} = 94.7 Hz, C¹-P), 132.1 (d, *J* = 8.3 Hz, C⁶-H), 131.3 (d, ⁴*J*_{C-P} = 2.3 Hz, C⁴-H), 131.1 (d, ³*J*_{C-P} = 9.9 Hz, C³-H), 129.7 (2xC⁹-H), 128.2 (C¹⁰-H), 128.2 (2xC⁸-H), 127.5 (d, ³*J*_{C-P} = 10.7 Hz, C⁵-H), 19.0 (d, ¹*J*_{C-P} = 71.5 Hz, 2xMe-P) ppm.

³¹P-NMR: (202 MHz, CDCl₃): δ 36.19 ppm.

Preparación de Óxido de 2-[1,1'-Bifenil]-difenilfosfina (6):

Para esta reacción se siguieron los mismos pasos que para la obtención del compuesto **5**, a excepción de que se partió de 0.50 mmol de fosfonato **2e** y que el reactivo de Grignard usado fue PhMgBr (910 µL, 2.2 M, 4 equiv.), manteniendo la agitación durante 4 h.



141.8 mg (0.40 mmol, 80 %).

TLC: *R_f* 0.30 (50:50 Hexano/AcOEt).

CC: de 50:50 a 0:100 (Hexano/AcOEt).

MS (EI-DIP) *m/z* (%): 353 (M⁺, 43), 277 (100), 199 (27).

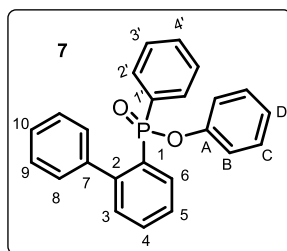
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.61 – 7.50 (m, 5H), 7.45 – 7.24 (m, 9H), 7.23 – 7.19 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 147.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.5$ Hz, C^2), 140.2 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 4.1$ Hz, C^7), 134.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 12.2$ Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), 132.9 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 104.6$ Hz, $2\times\text{C}^{1'}\text{-P}$), 131.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 9.8$ Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), 131.7 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.5$ Hz, $\text{C}^4\text{-H}$), 131.52 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 9.3$ Hz, $4\times\text{C}^{3'}\text{-H}$), 131.50 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 96.8$ Hz, $\text{C}^1\text{-P}$), 131.1 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.8$ Hz, $\text{C}^{4'}\text{-H}$), 130.1 ($2\times\text{C}^9\text{-H}$), 128.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 12.0$ Hz, $4\times\text{C}^{2'}\text{-H}$), 127.1 ($2\times\text{C}^8\text{-H}$), 127.06 ($\text{C}^{10}\text{-H}$), 126.5 (d, $J = 12.4$ Hz, $\text{C}^5\text{-H}$) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$ (162 MHz, CDCl_3): δ 32.60 ppm.

Preparación de 2-[1,1'-bifenilo](fenil)fosfinato de fenilo (**7**):

En esta reacción, se siguió el mismo procedimiento que para la obtención del producto **6**, a excepción de que se disminuyeron los equivalentes de PhMgBr (273 μL , 2.2 M, 1.2 equiv.) y el tiempo de reacción se bajó a 1 h.



113.1 mg (0.31 mmol, 62 %).

TLC: R_f 0.50 (50:50 Hexano/AcOEt).

CC: de 70:30 a 50:50 (Hexano/AcOEt).

MS (EI-DIP) m/z (%): 370 (M^+ , 49), 293 ($\text{M}^+\text{-Ph}$, 64), 277 (M^+ , 100), 199 (85).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8.25 (ddd, $J = 13.2, 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.58 (tt, $J = 7.6, 1.5$ Hz, 1H), 7.50 (tdd, $J = 7.6, 2.9, 1.4$ Hz, 1H), 7.42 – 7.32 (m, 3H), 7.30 – 7.10 (m, 10H), 7.02 (tt, $J = 6.6, 1.1$ Hz, 3H) ppm.

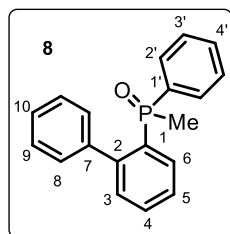
$^{13}\text{C-NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 150.9 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.0$ Hz, C^A), 146.7 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 12.1$ Hz, C^2), 140.4 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 4.4$ Hz, C^7), 133.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 8.8$ Hz, $\text{C}^6\text{-H}$), 132.2 (d, $^4J_{\text{C-P}} = 2.7$ Hz, $\text{C}^4\text{-H}$), 131.82 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 10.5$ Hz, $2\times\text{C}^{3'}\text{-H}$), 131.80 ($\text{C}^{4'}\text{-H}$), 131.6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 12.4$ Hz, $\text{C}^3\text{-H}$), 131.5 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 120.9$ Hz, $\text{C}^1\text{-P}$), 131.3 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 118.7$ Hz, $\text{C}^{1'}\text{-P}$), 129.9 ($2\times\text{C}^C\text{-H}$), 129.5 ($\text{C}^9\text{-H}$), 128.0 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 13.6$ Hz, $2\times\text{C}^{2'}\text{-H}$), 127.5 ($2\times\text{C}^8\text{-H}$), 127.40 ($\text{C}^{10}\text{-H}$), 127.0 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 12.6$ Hz, $\text{C}^5\text{-H}$), 124.4 ($\text{C}^D\text{-H}$), 120.7 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 4.8$ Hz, $2\times\text{C}^B\text{-H}$) ppm.

$^{31}\text{P-NMR}$: (162 MHz, CDCl_3): δ 30.87 ppm.

HRMS (ESI-TOF): m/z calculada para $\text{C}_{24}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{P}$ 370.1123, encontrada 370.1113.

Preparación de Óxido 2-[1,1'-Bifenil](metil)(fenil) fosfina (8):

En esta reacción se siguió el mismo procedimiento que para la obtención del producto 6, a excepción de que el reactivo fue el fosfinato 7 (115.92 mg, 0.30 mmol), disminuyendo además la cantidad de MeMgBr (18 μ L, 2.4 M, 1.5 equiv.) y el tiempo de reacción a 1 h.



76.0 mg (0.26 mmol, 87 %).

TLC: R_f 0.50 (AcOEt).

CC: de 100:0 a 95:5 (AcOEt/MeOH).

MS (EI-DIP) m/z (%): 292 (M^+ , 21), 291 (M^+-H , 68), 215 (M^+-Ph , 100), 199 (17).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (ddd, $J = 13.2, 7.7, 1.1$ Hz, 1H), 7.55 (tt, $J = 7.5, 1.4$ Hz, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 4H), 7.35 – 7.24 (m, 4H), 7.21 (ddd, $J = 8.4, 7.1, 1.2$ Hz, 2H), 7.11 (dt, $J = 6.9, 1.4$ Hz, 2H), 1.59 (d, $J = 13.4$ Hz, 3H) ppm.

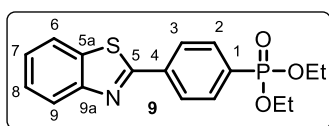
^{13}C -NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ 146.1 (d, $^2J_{C-P} = 9.5$ Hz, C^2), 140.7 (d, $J = 3.9$ Hz, C^7), 134.7 (d, $J = 102.4$ Hz ($C^{1'}$ -P), 132.70 (d, $J = 9.7$ Hz, C^6 -H), 131.71 (d, $J = 2.8$ Hz, C-H), 131.54 (d, $J = 9.9$ Hz, C^3 -H), 131.36 (d, $J = 2.8$ Hz, C-H), 130.5 (d, $J = 9.9$ Hz, $2 \times C^{3'}$ -H), 129.9 ($2 \times C^9$ -H), 128.4 (d, $J = 12.1$ Hz, $2 \times C^{2'}$ -H), 127.83 ($2 \times C^8$ -H), 127.78 (C^{10} -H), 127.17 (d, $J = 11.5$ Hz, C^5 -H), 16.72 (d, $J = 74.1$ Hz, CH_3) ppm.

^{31}P -NMR: (162 MHz, $CDCl_3$): δ 28.52 ppm.

HRMS (ESI-TOF): m/z calculada para $C_{19}H_{17}OP$ 292.1017, encontrada 292.0993.

Preparación de (4-(benzo[d]tiazol-2-il)fenil) fosfonato de dietilo (9):

En un matraz de fondo redondo seco y sumergido en un baño de agua a 20 $^{\circ}C$, se añadió, junto con el agitador magnético, el fosfonato de partida (2f, 443.5 mg, 1.00 mmol) y se purgó el sistema mediante 3 ciclos de argón/vacío. A continuación, se añadió el etanol (3 mL, 99.9 %) y se empezó la agitación. Una vez disuelto el fosfonato 2f, se añadió gota a gota una disolución recién preparada de NaOEt (3 mL, 2M, 6 equiv.) y se dejó agitando durante 2 h. Transcurrido este tiempo, se paró la reacción añadiendo NaOH (40 mL, 1M) y se extrajo con Et_2O (3x20 mL). La combinación de extractos orgánicos se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y finalmente se evaporó a vacío. El residuo obtenido se purificó por CC, obteniéndose el producto 9 como un sólido amarillo claro (277.5 mg, 0.80 mmol, 80%).



TLC: R_f 0.28 (80:20 Hexano/AcOEt).

CC: de 90:10 a 70:30 (Hexano/AcOEt).

1H -NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 – 8.15 (m, 2H), 8.11 (ddd, $J = 8.2, 1.3, 0.6$ Hz, 1H), 7.98 – 7.88 (m, 3H), 7.52 (ddd, $J = 8.3, 7.2, 1.3$ Hz,

1H), 7.42 (ddd, $J = 8.3, 7.3, 1.2$ Hz, 1H), 4.26 – 4.01 (m, 4H), 1.34 (td, $J = 7.1, 0.6$ Hz, 6H) ppm.

^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3): δ 166.7 (C^5), 153.9 ($\text{C}^{10\text{a}}$ -N), 137.0 (C^4), 135.2 ($\text{C}^{6\text{a}}$ -S), 132.6 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 10.1$ Hz, 2x C^2 -H), 131.1 (d, $^1J_{\text{C-P}} = 188.3$ Hz, C^1 -P), 127.6 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 15.2$ Hz, 2x C^3 -H), 126.8 (C^8 -H), 125.92 (C^9 -H), 123.6 (C^7 -H), 121.9 (C^{10} -H), 62.5 (d, $^2J_{\text{C-P}} = 5.5$ Hz, O- CH_2), 16.5 (d, $^3J_{\text{C-P}} = 6.5$ Hz, CH_3) ppm.

6. ANEXOS

6.1. RESPUESTA DEL CLOROBENCENO Y DEL (4-CLOROFENIL) FOSFONATO DE DIFENILO (2a) EN GC

Clorobenceno

Para esta calibración se eligió adamantano como IS, por lo que un volumen fijo de disolución de este IS en AcOEt (100 μ L, 0.05 M) se mezcló, dentro de un vial, con otro volumen variable de disolución de clorobenceno (PhCl), de la misma concentración y en el mismo disolvente, y se diluyó la mezcla hasta 1.0 mL. El volumen de la disolución de clorobenceno se fue variando para obtener distintos patrones con ratios molares diferentes. Se inyectó 1 μ L de cada patrón en el cromatógrafo y se obtuvieron las siguientes áreas de PhCl y IS (**Tabla A1**), con los que se construyó la gráfica (**Figura A1**), y de su pendiente ya se puede calcular el rendimiento (**Ecuación A1**), dónde el 100/0.3 proviene de que la escala de la reacción calculada es 0.3 mmol de reactivo limitante.

Tabla A1

V PhCl (μ L)	IS (mg)	PhCl (mg)	IS (mmol)	PhCl (mmol)	Área IS (%)	Área PhCl (%)	Área PhCl/ Área IS	mmol PhCl/ mmol IS
100	0.6854	0.5726	0.0050	0.0051	61.5750	38.4250	0.6240	1.0099
80	0.6854	0.4581	0.0050	0.0041	66.5080	33.4920	0.5036	0.8079
60	0.6854	0.3436	0.0050	0.0031	72.4940	27.5060	0.3794	0.6060
50	0.6854	0.2863	0.0050	0.0025	80.2730	19.7270	0.2457	0.5050
30	0.6854	0.1718	0.0050	0.0015	89.0360	10.9640	0.1231	0.3030

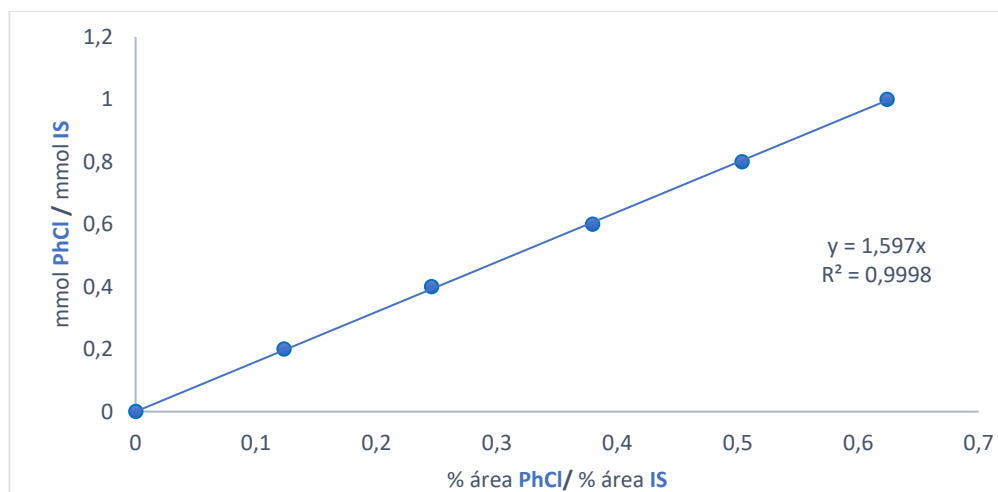


Figura A1

$$\text{Rendimiento (\%)} = 1.597 \times \frac{\% \text{Área PhCl}}{\% \text{Área IS}} \times \text{mmol SI} \times \frac{100}{0.30}$$

Ecuación A1

(4-clorofenil) fosfonato de difenilo (2b).

En este calibrado se siguió el mismo procedimiento que en el caso del clorobenceno, simplemente se sustituyó por el difenil (4-clorofenil) fosfonato, obteniéndose los siguientes resultados (**Tabla A2**, **Figura A2**), y como antes, el rendimiento se obtendría con la fórmula que contiene la pendiente (**Ecuación A2**).

Tabla A2

V 2 ^a (μL)	IS (mg)	2b (mg)	IS (mmol)	2b (mmol)	Área IS (%)	Área 2b (%)	Área 2b/ Área IS	mmol 2b/ mmol IS
100	0.6854	1.7535	0.0050	0.0051	31.6595	68.3405	2.1586	1.0099
60	0.6854	1.0521	0.0050	0.0031	45.1071	54.8929	1.2169	0.6060
50	0.6854	0.8768	0.0050	0.0025	48.9789	51.0211	1.0417	0.5050
30	0.6854	0.5261	0.0050	0.0015	63.2964	36.7036	0.5799	0.3030
0	0.6854	0.0000	0.0050	0.0000	100.0000	0.0000	0.0000	0.0000

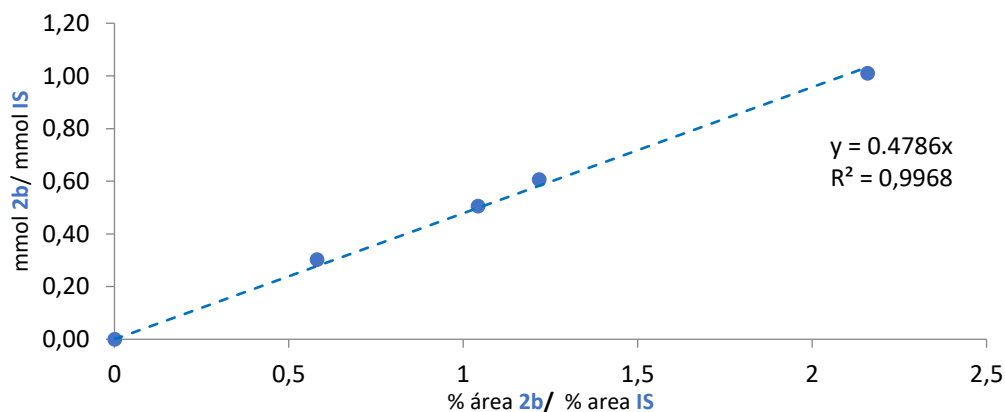


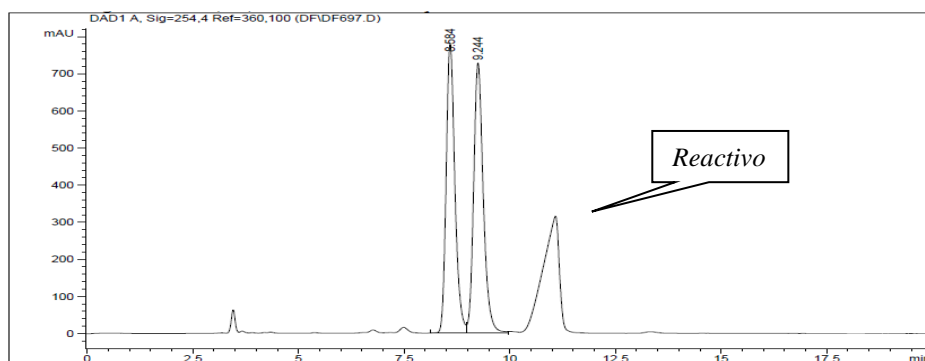
Figura A2

$$\text{Rendimiento (\%)} = 0.4786 \times \frac{\% \text{Área 2b}}{\% \text{Área IS}} \times \text{mmol IS} \times \frac{100}{0.30}$$

Ecuación A2

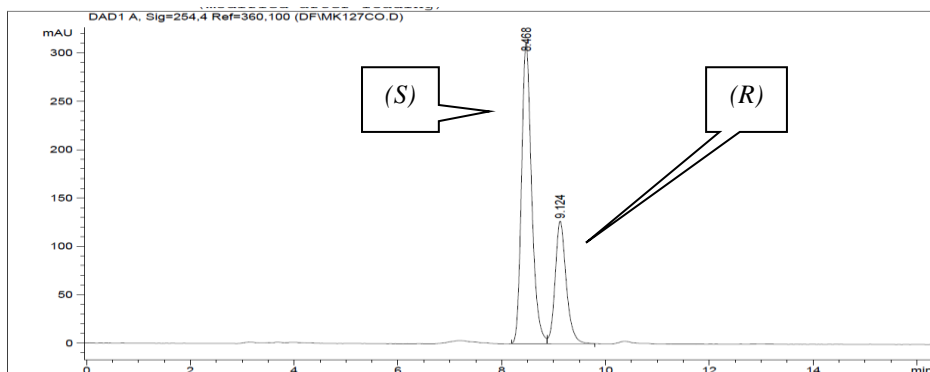
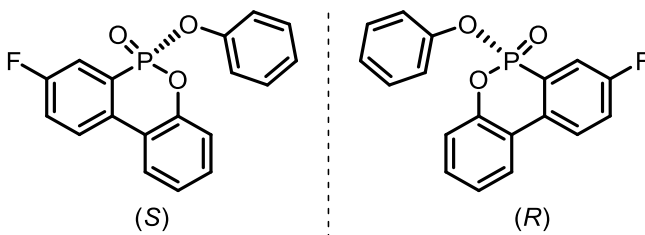
6.2. RESOLUCIÓN MEZCLA ENANTIÓMEROS HPLC

Mezcla racémica



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.584	BV	0.2197	1.12379e4	781.80298	49.2239
2	9.244	VB	0.2416	1.15922e4	728.70551	50.7761

Relación de enantiómeros

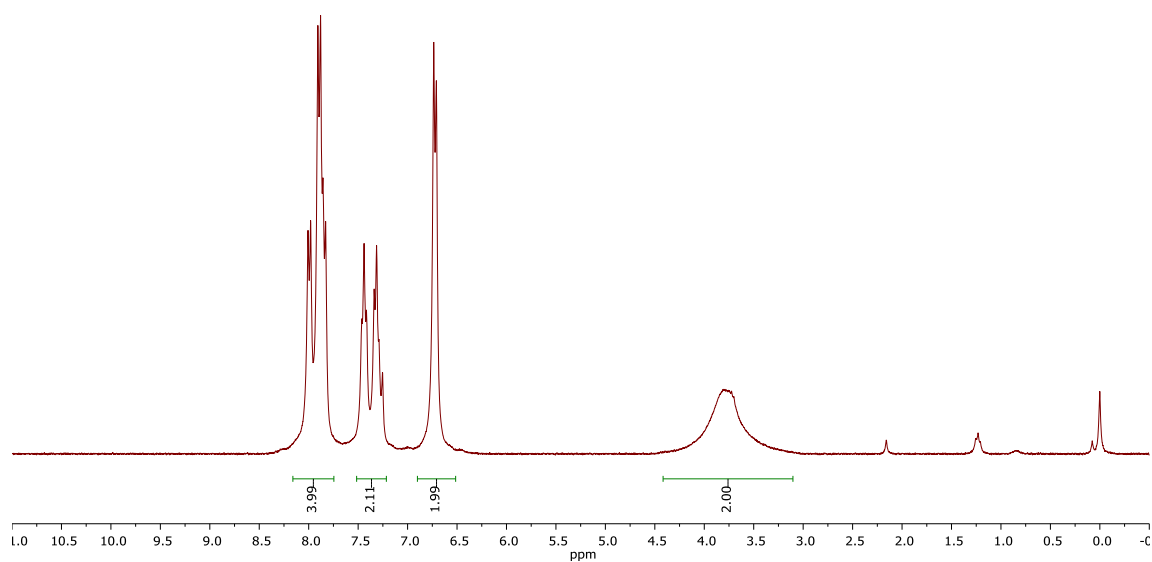
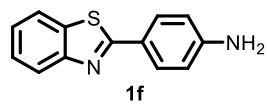


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	8.468	BV	0.2081	4221.46338	311.60431	68.9390
2	9.124	VB	0.2266	1902.01587	127.11411	31.0610

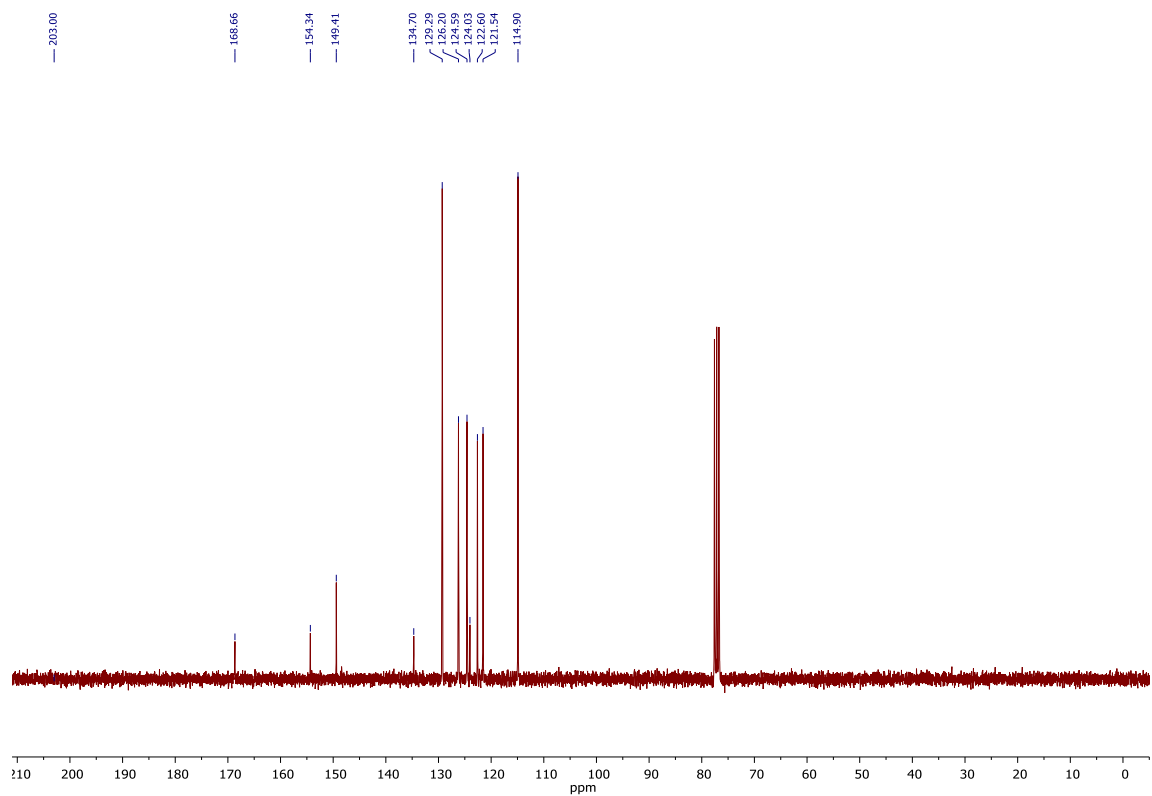
La relación de enantiómeros se calculó con el HPLC quiral: Chiralpak AD-H, 25°C
flujo: 1 mL/min, Hexano/ *i*-PrOH: 60:40, 254 nm, 8.6 min (*S*), 9.3 min (*R*).

6.3. ESPECTROS

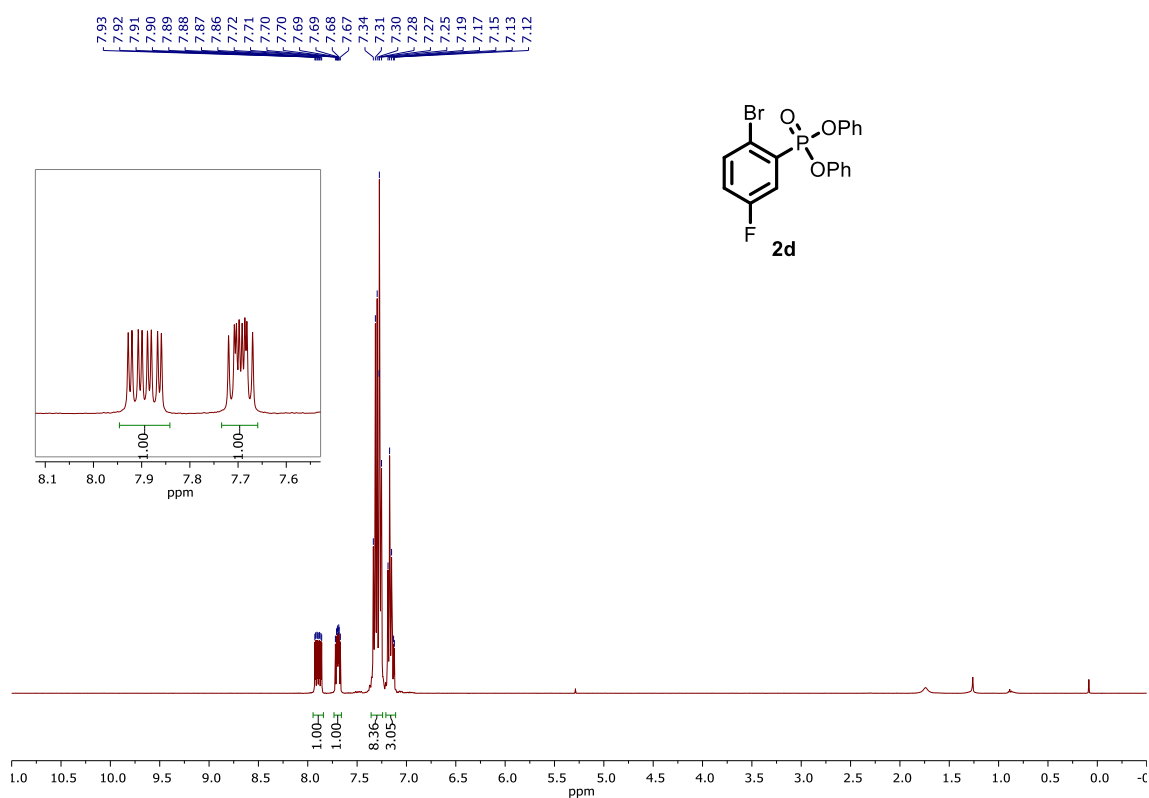
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3)



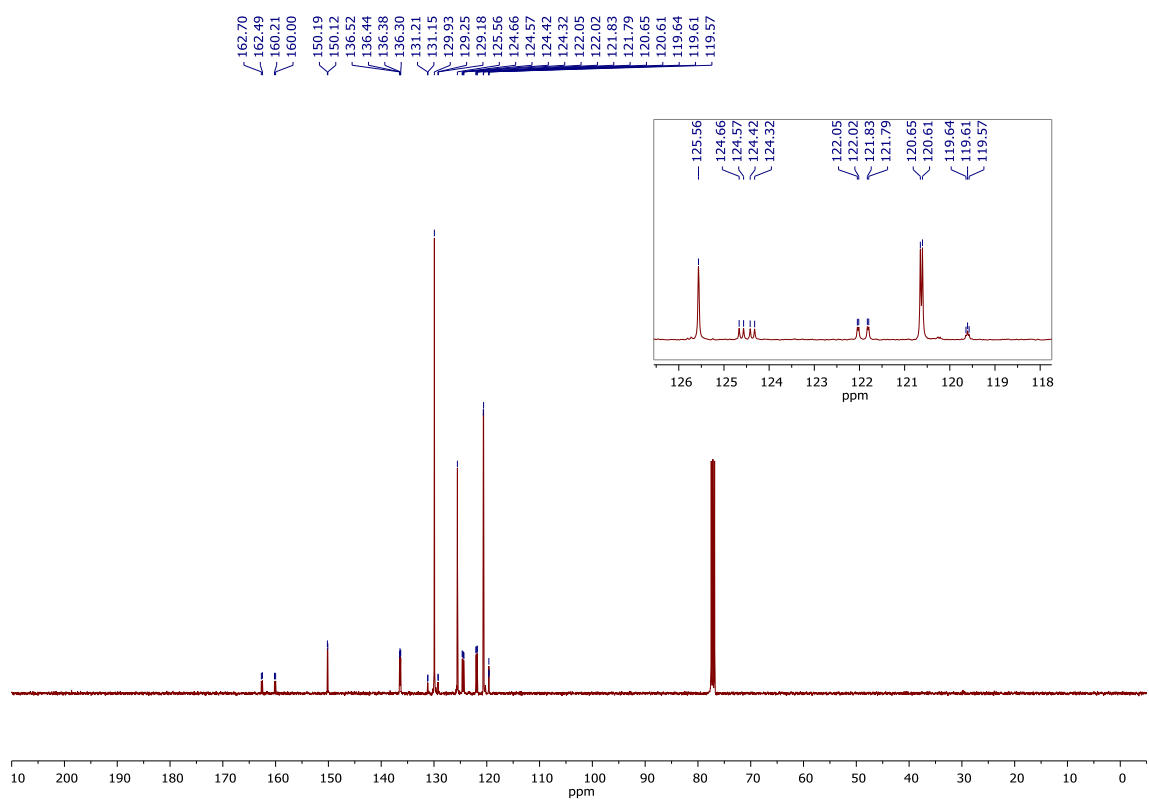
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)



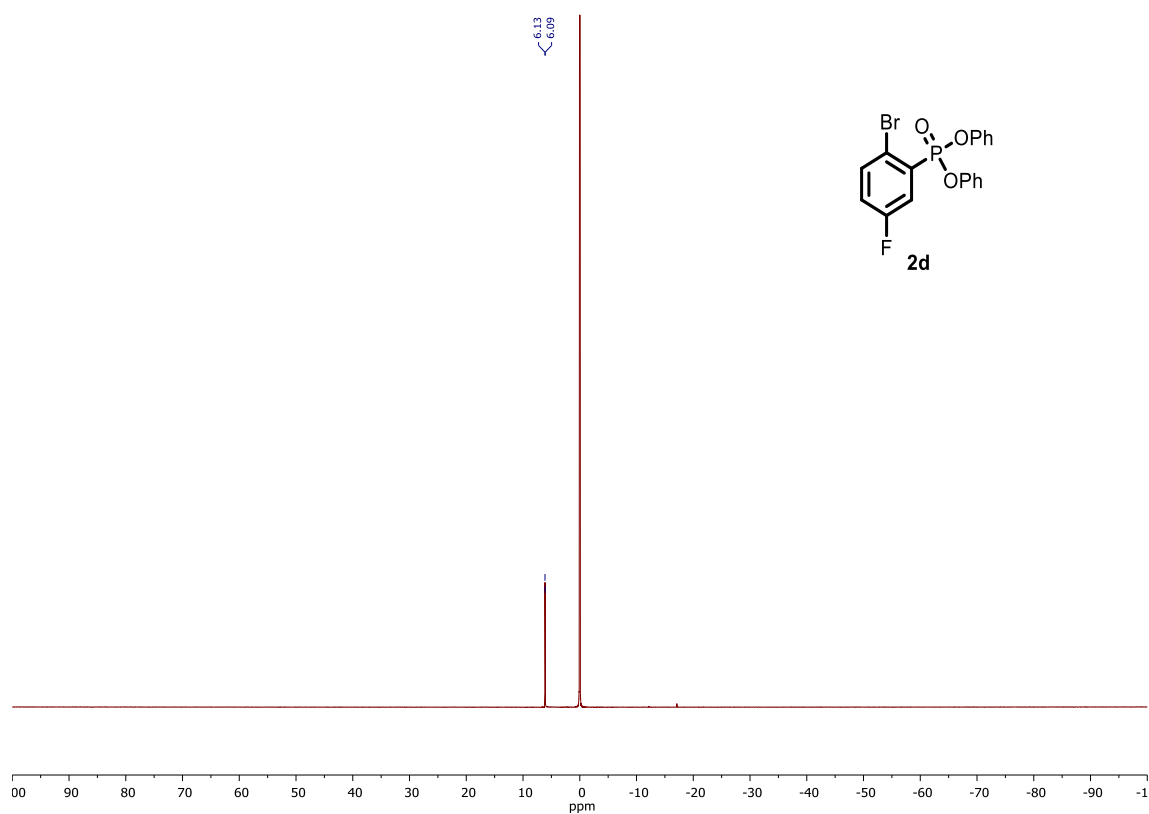
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)



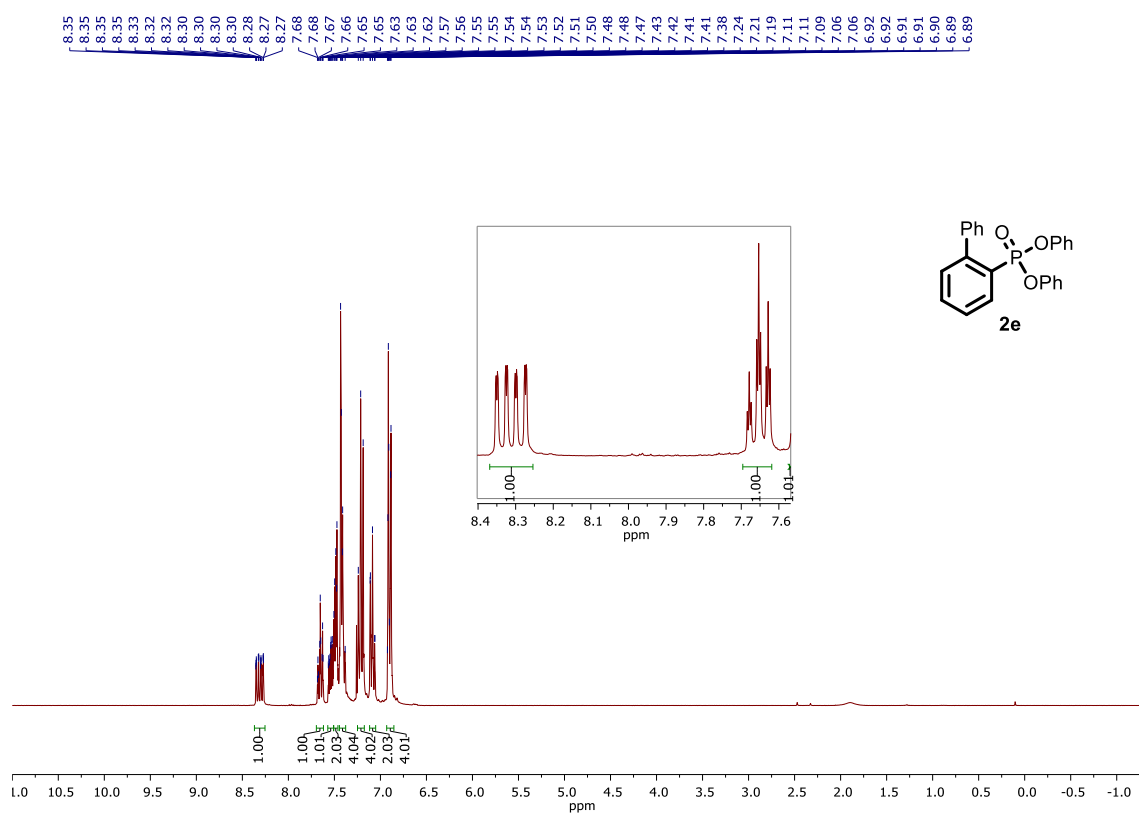
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)



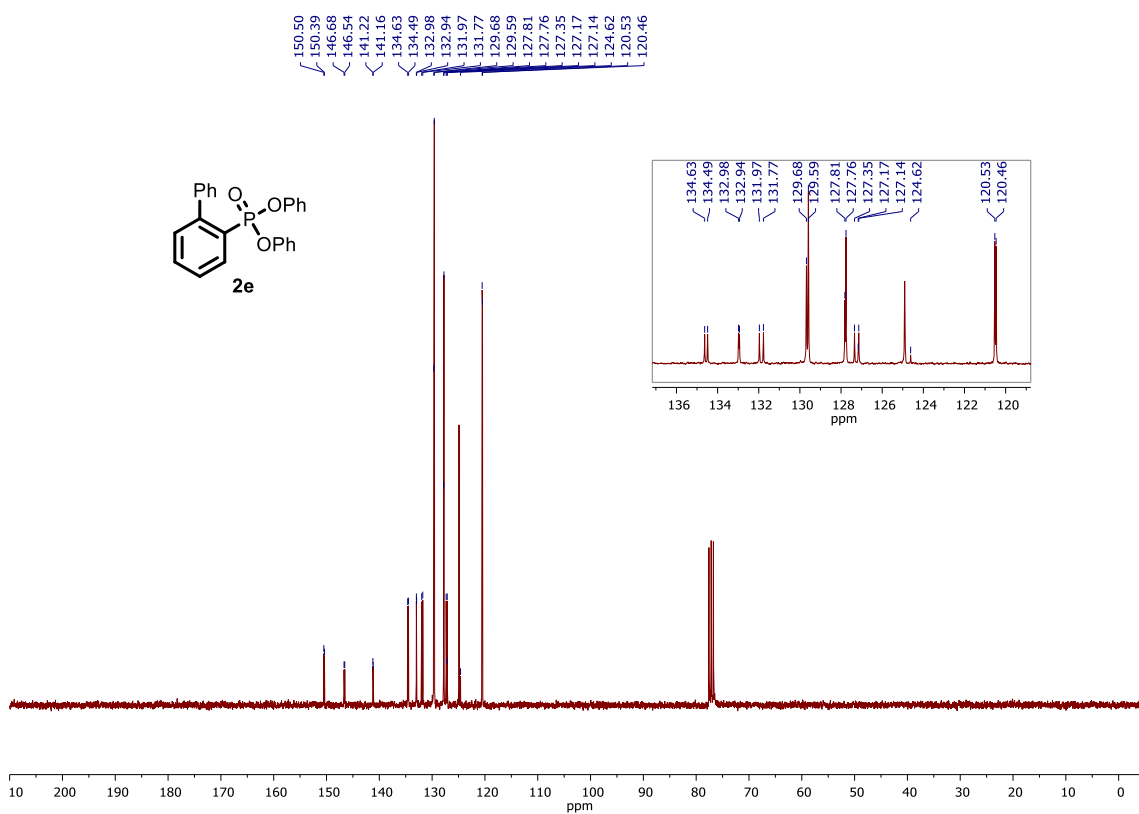
^{31}P -NMR (202 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 como referencia)



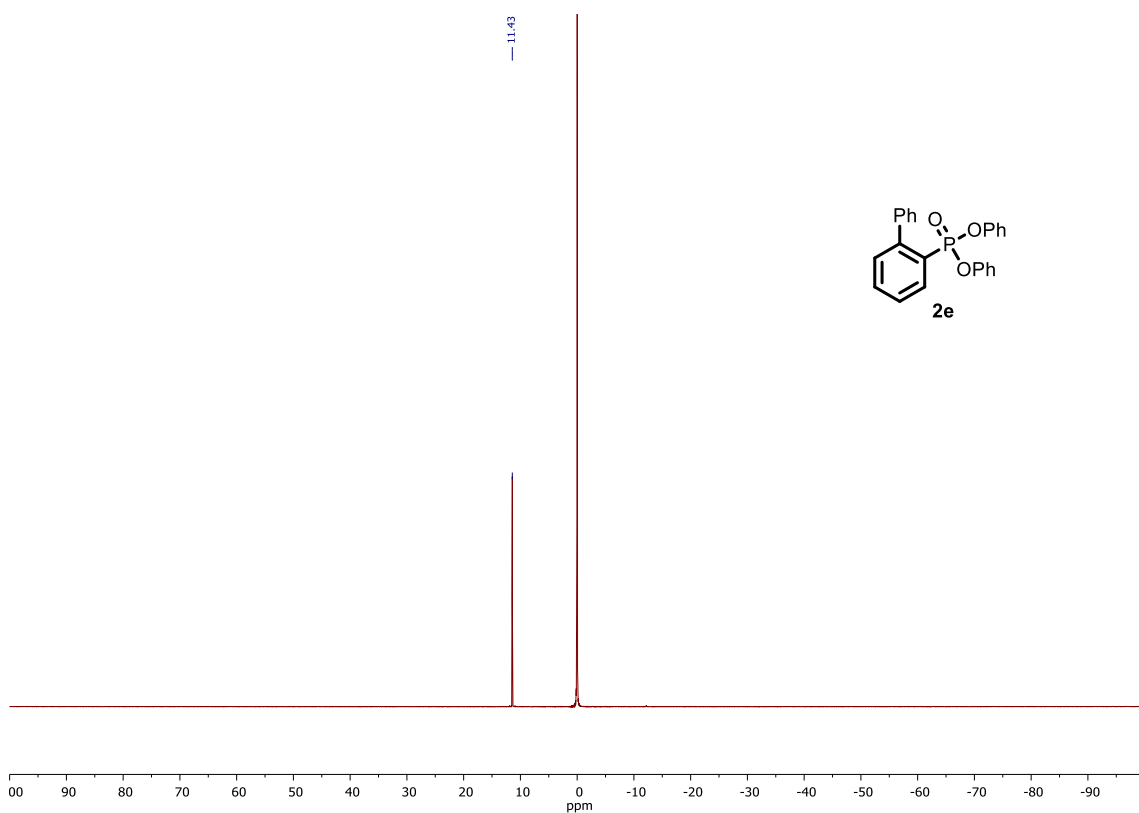
^1H -NMR (300 MHz, CDCl_3)



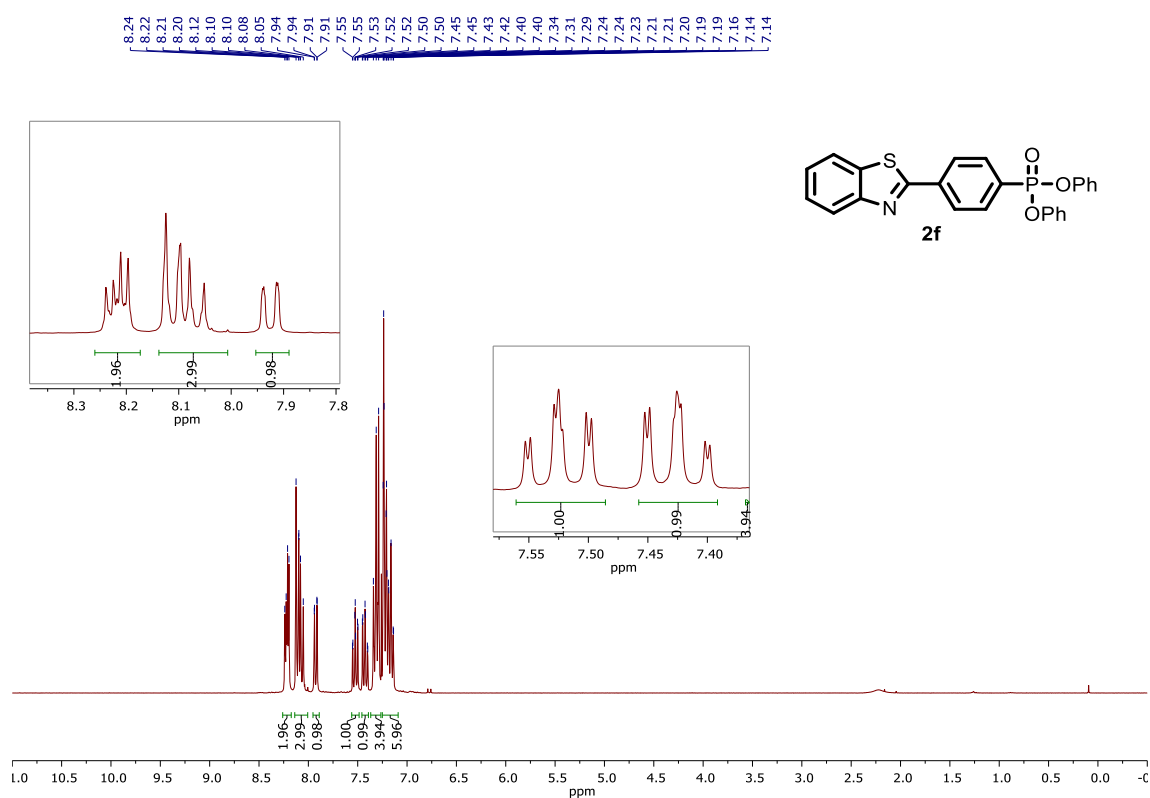
^{13}C -NMR (75 MHz, CDCl_3)



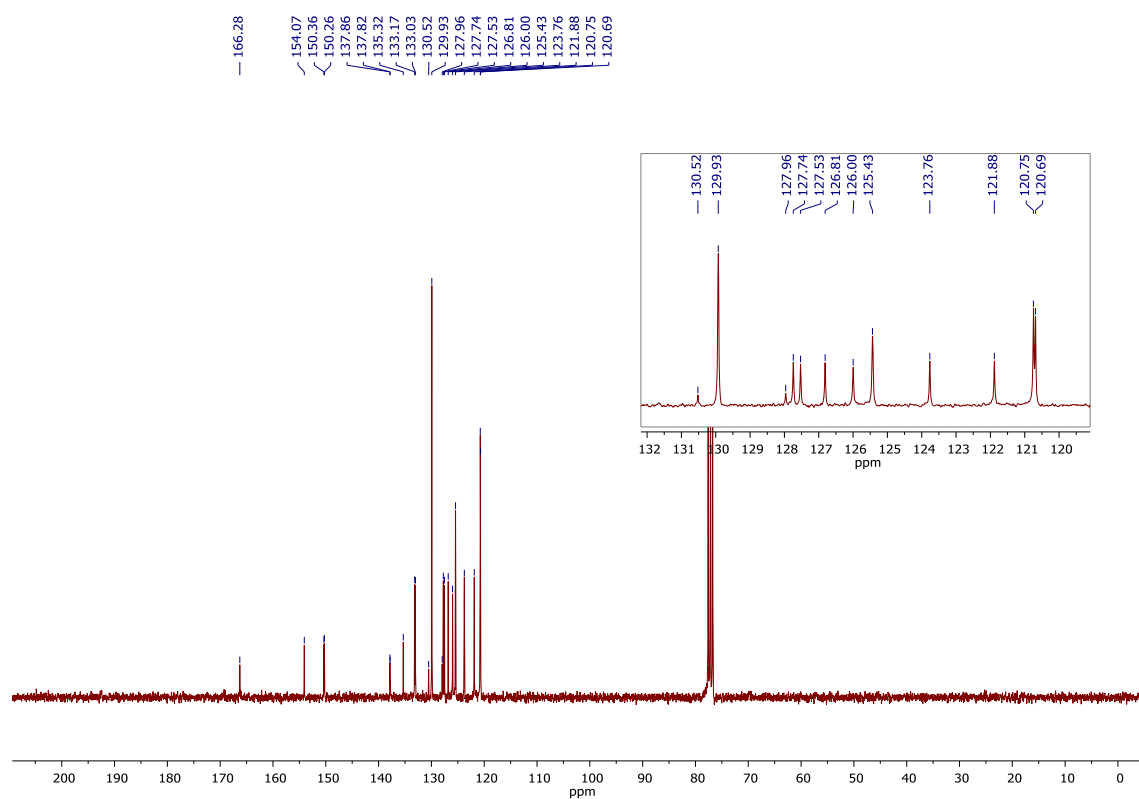
^{31}P -NMR (122 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 como referencia)



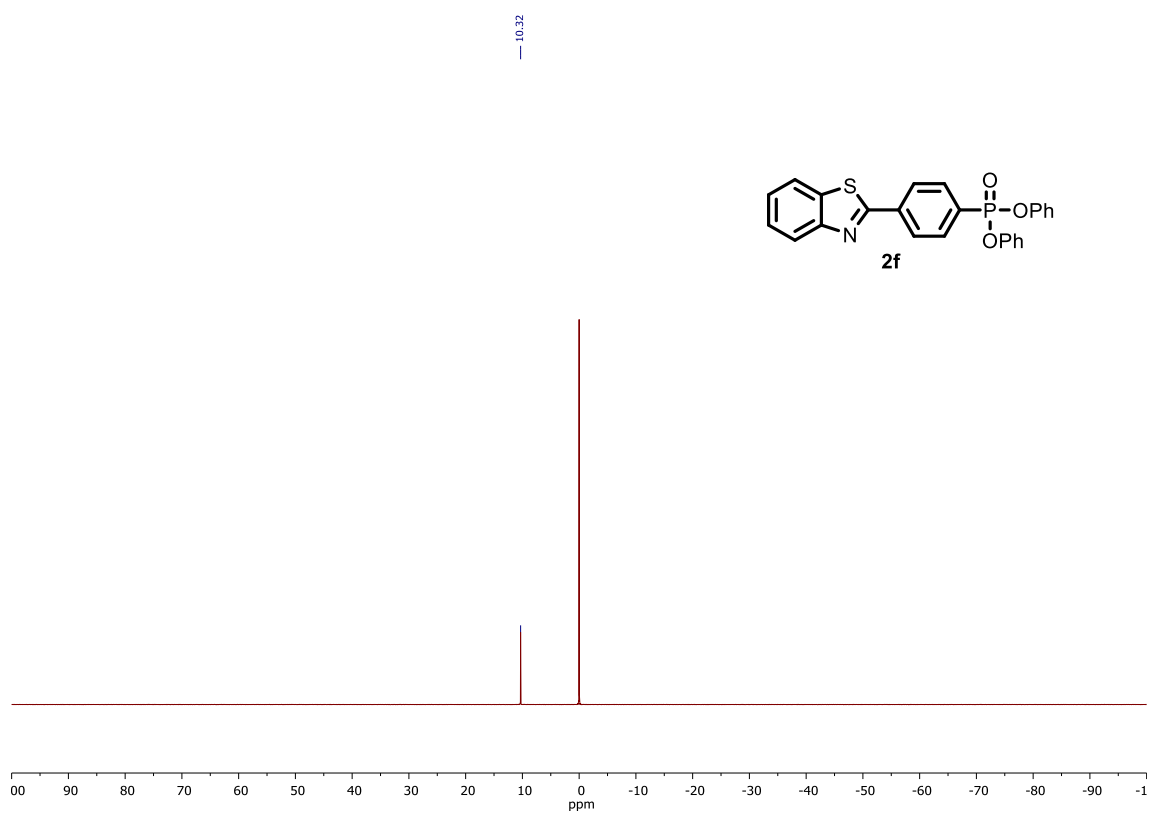
¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)



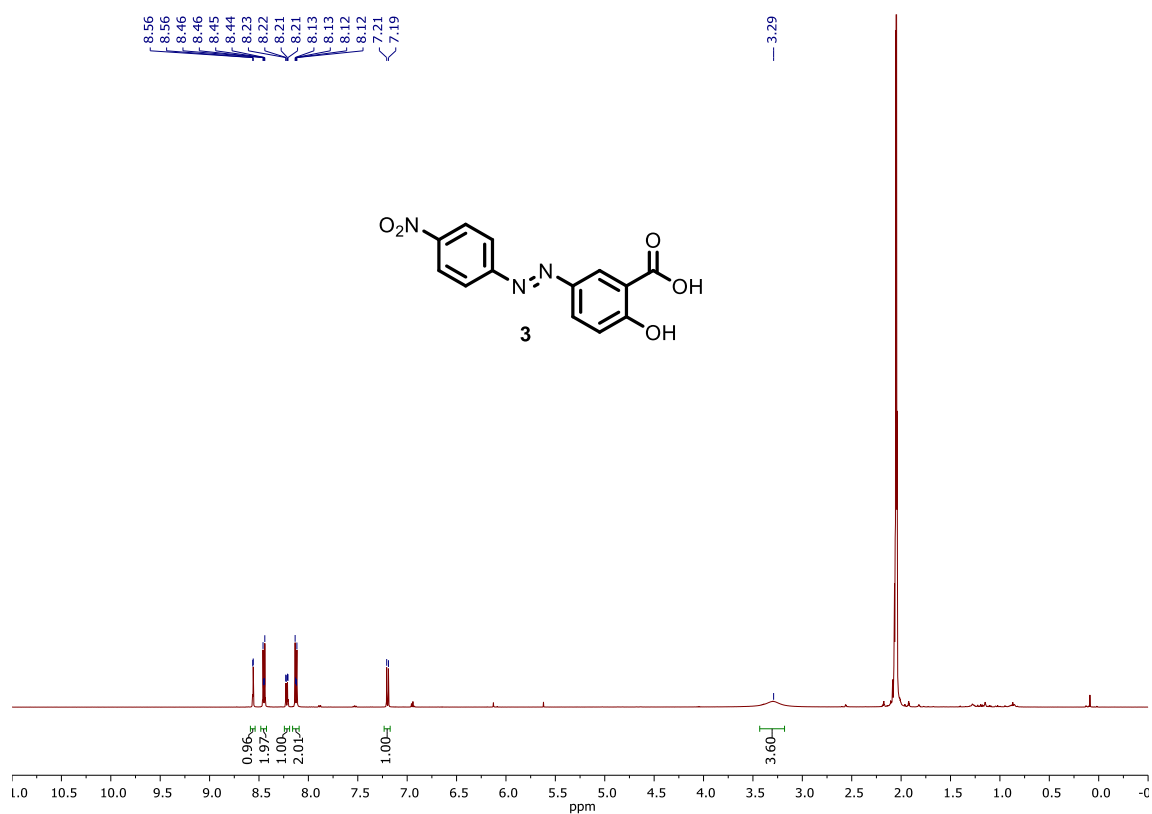
¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)



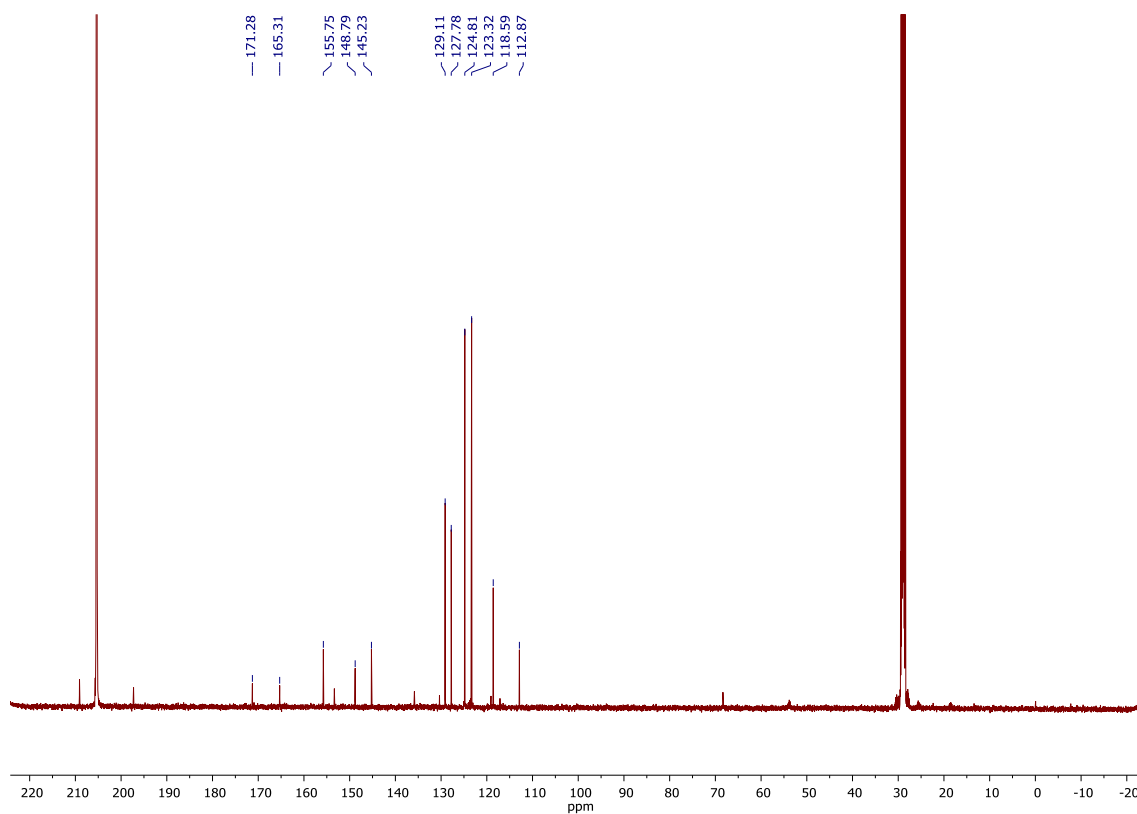
^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 como referencia)



¹H-NMR (500 MHz, Acetona-*d*₆)



¹³C-NMR (500 MHz, Acetona-*d*₆)



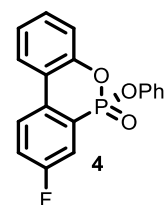
¹H NMR spectrum of compound 4 in CDCl₃.

Chemical structure of 4: O=P(OC1=CC=CC=C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3F

Peak list (ppm): 8.02, 8.01, 8.00, 8.00, 7.99, 7.98, 7.97, 7.91, 7.91, 7.89, 7.89, 7.73, 7.72, 7.71, 7.70, 7.69, 7.68, 7.67, 7.66, 7.47, 7.46, 7.45, 7.44, 7.43, 7.42, 7.41, 7.40, 7.40, 7.39, 7.38, 7.33, 7.33, 7.31, 7.31, 7.29, 7.28, 7.27, 7.27, 7.26, 7.25, 7.25, 7.24, 7.23, 7.23, 7.17, 7.17, 7.16, 7.16, 7.15, 7.14, 7.14, 7.12, 7.12, 7.06, 7.05, 7.05, 7.04, 7.04, 7.03, 7.03, 7.02.

Integration values: 1.00, 0.97, 2.02, 4.40, 1.05, 1.99, 2.02, 4.40, 1.00, 0.97, 2.02, 4.40, 1.05, 1.99.

Chemical structure of 4: O=P(OC1=CC=CC=C1)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3F



¹³C NMR spectrum of compound 10a in CDCl₃. The spectrum displays peaks in the aromatic and carbonyl regions. Two insets provide expanded views of specific peak clusters.

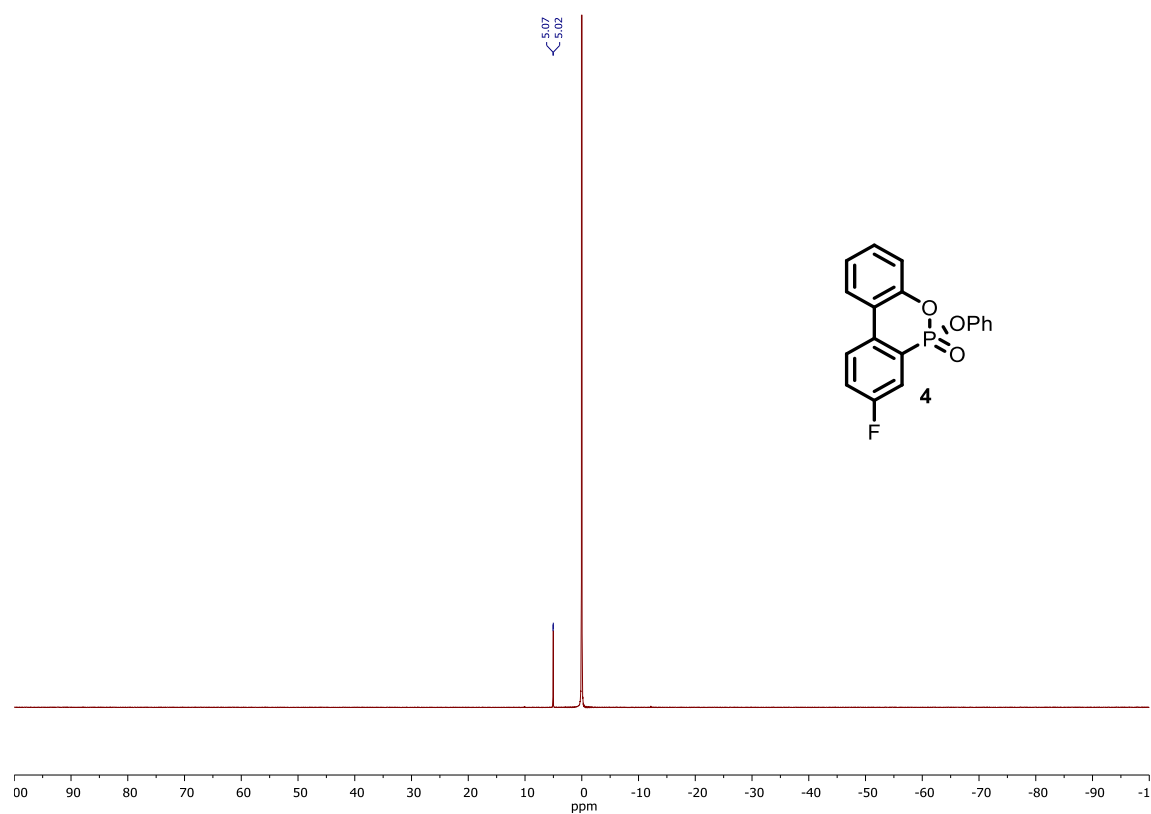
Peak List (ppm):

- 163.43, 163.21, 160.92, 160.70
- 149.71, 149.63, 149.56
- 133.53, 133.50, 133.46, 130.72
- 129.89, 127.05, 126.97, 126.90, 126.83, 126.65, 125.33, 125.29, 124.76, 124.70, 122.95, 122.88, 122.14, 122.05, 121.73, 121.70, 121.51, 121.48, 120.73, 120.69, 120.48, 120.41, 117.60, 117.50, 117.37, 117.27

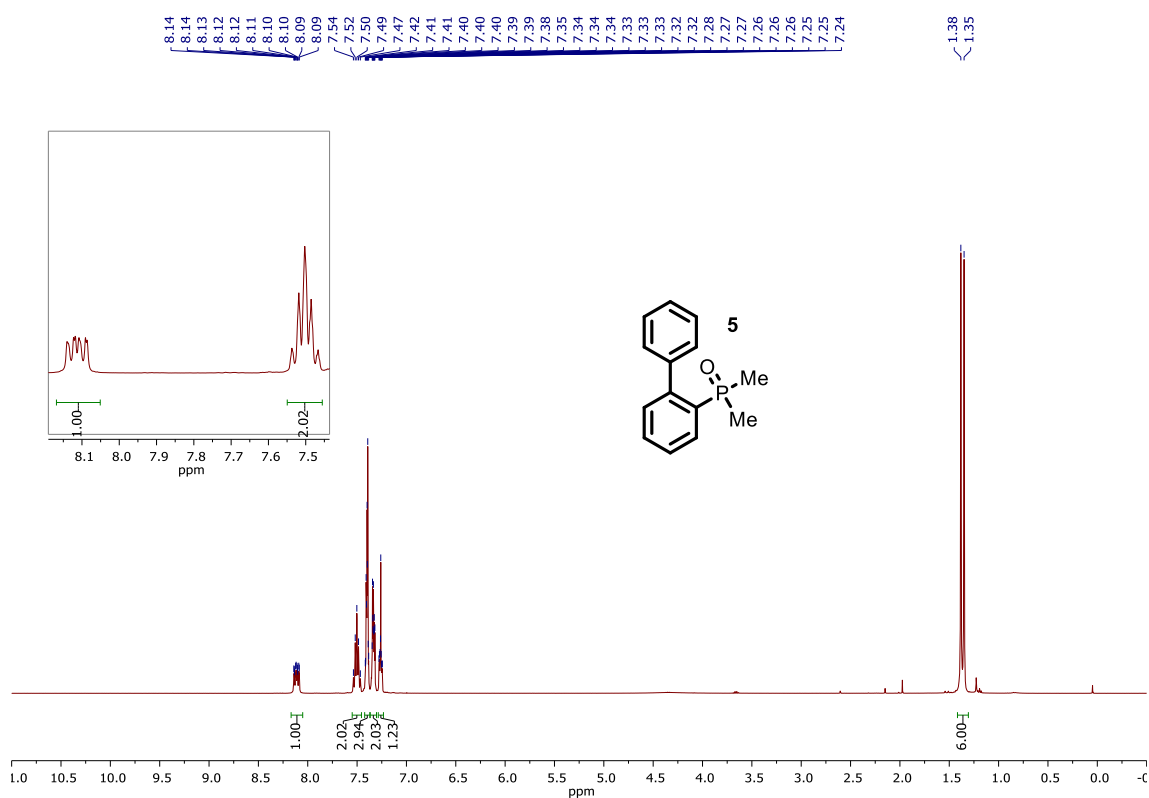
Inset 1 (Left): Expanded view of the 149.56–163.43 ppm region, showing peaks at 163.43, 163.21, 160.92, 160.70, 149.71, 149.63, and 149.56 ppm.

Inset 2 (Right): Expanded view of the 120.41–133.56 ppm region, showing peaks at 133.56, 133.53, 133.50, 133.46, 130.72, 129.89, 127.05, 126.97, 126.90, 126.83, 125.65, 125.33, 125.29, 122.14, 122.03, 121.73, 121.70, 121.51, 121.48, 120.73, 120.69, 120.48, and 120.41 ppm.

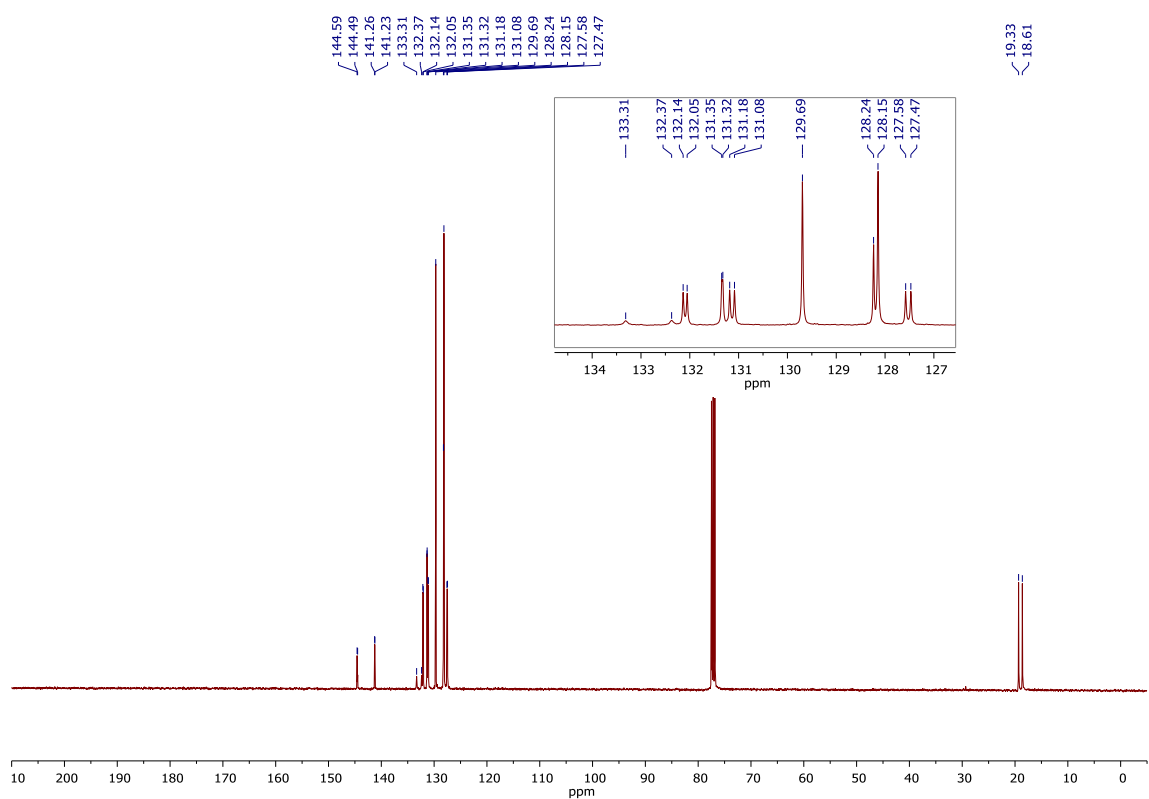
^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 como referencia)



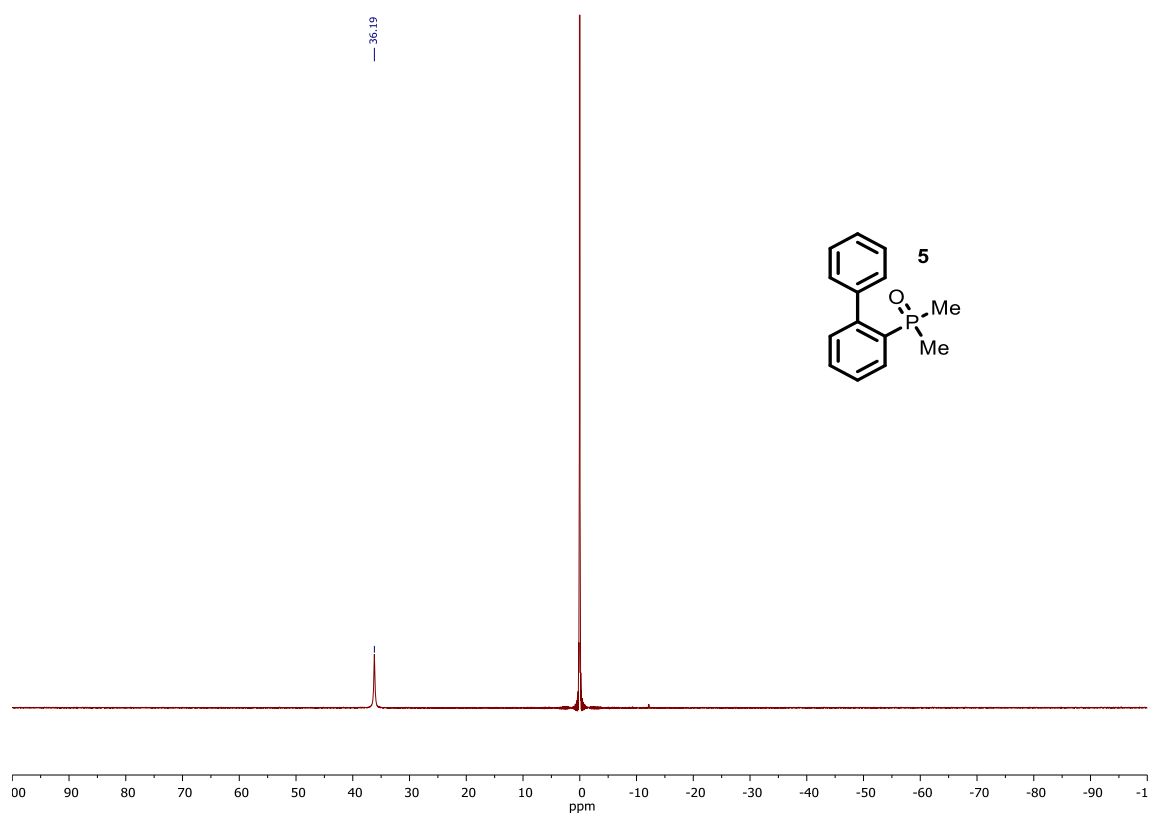
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)



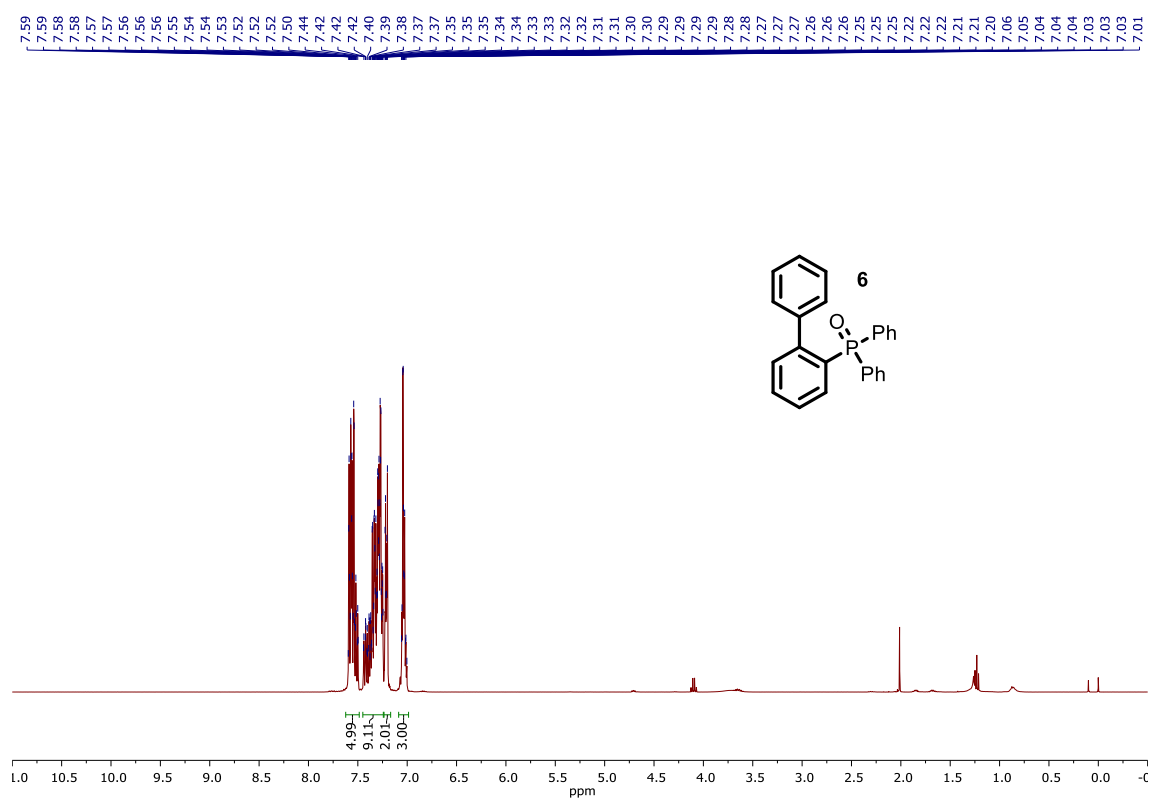
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)



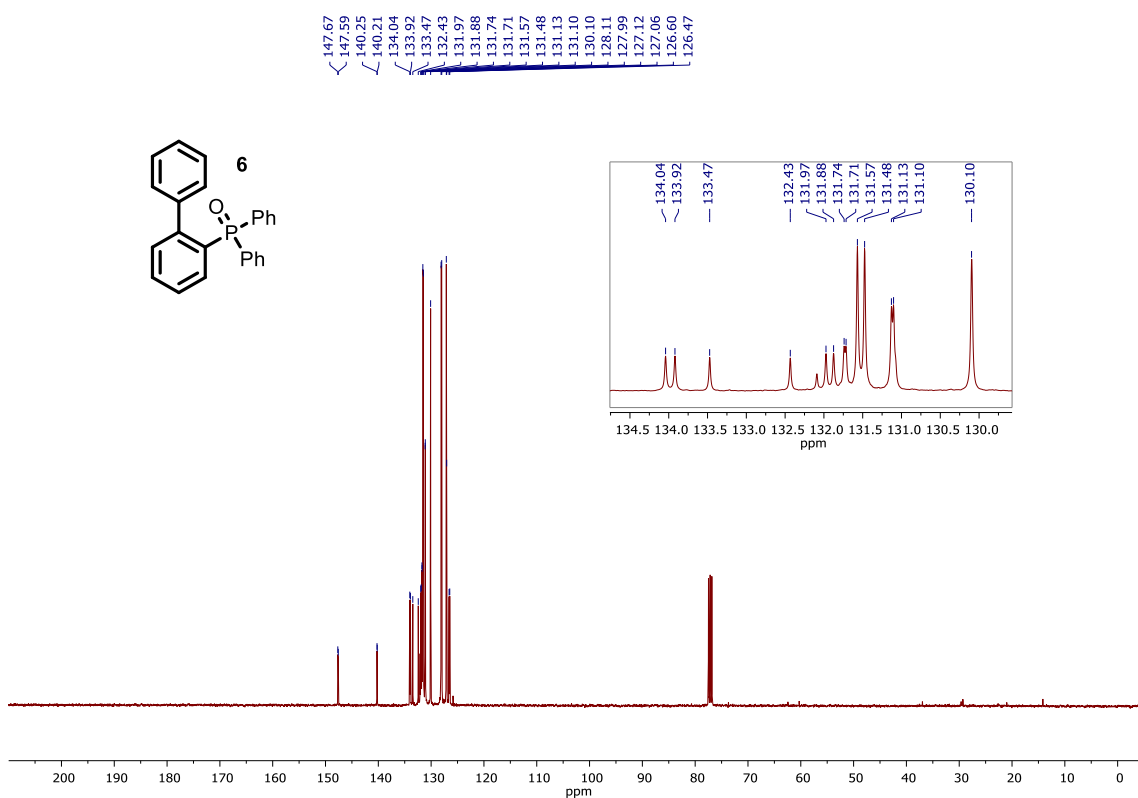
^{31}P -NMR (202 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 como referencia)



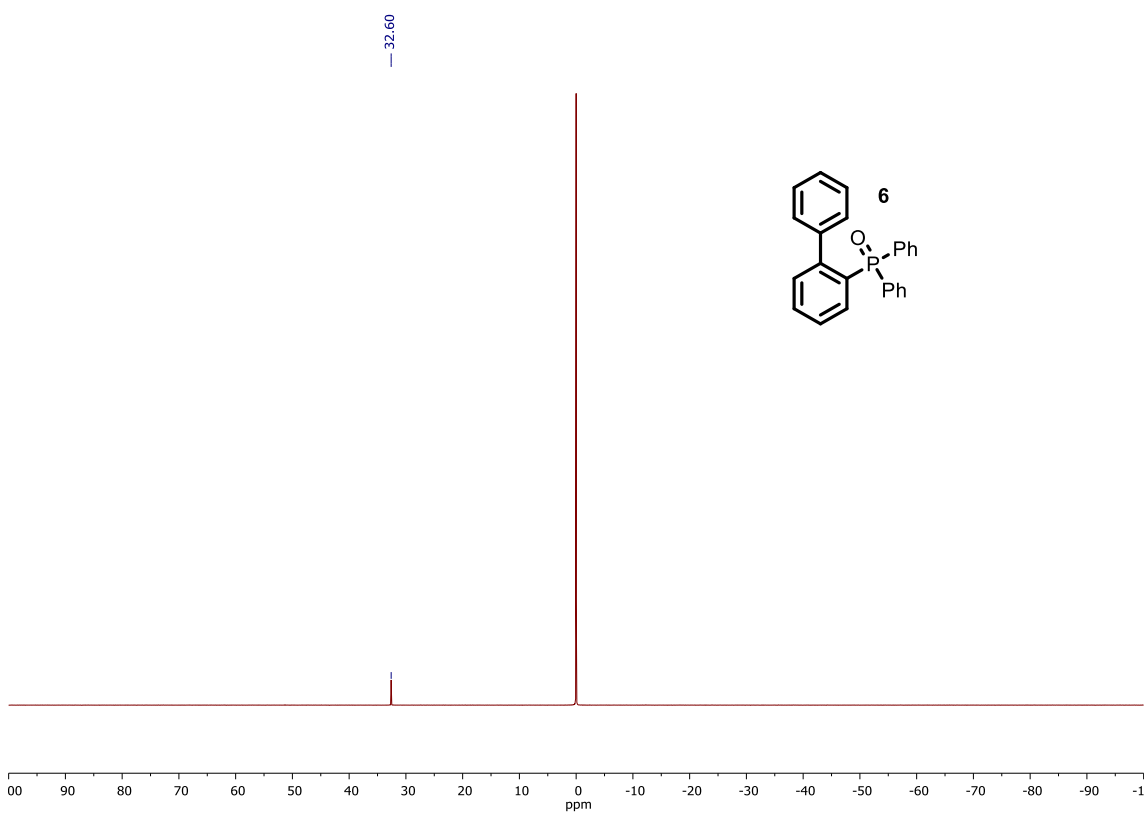
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)



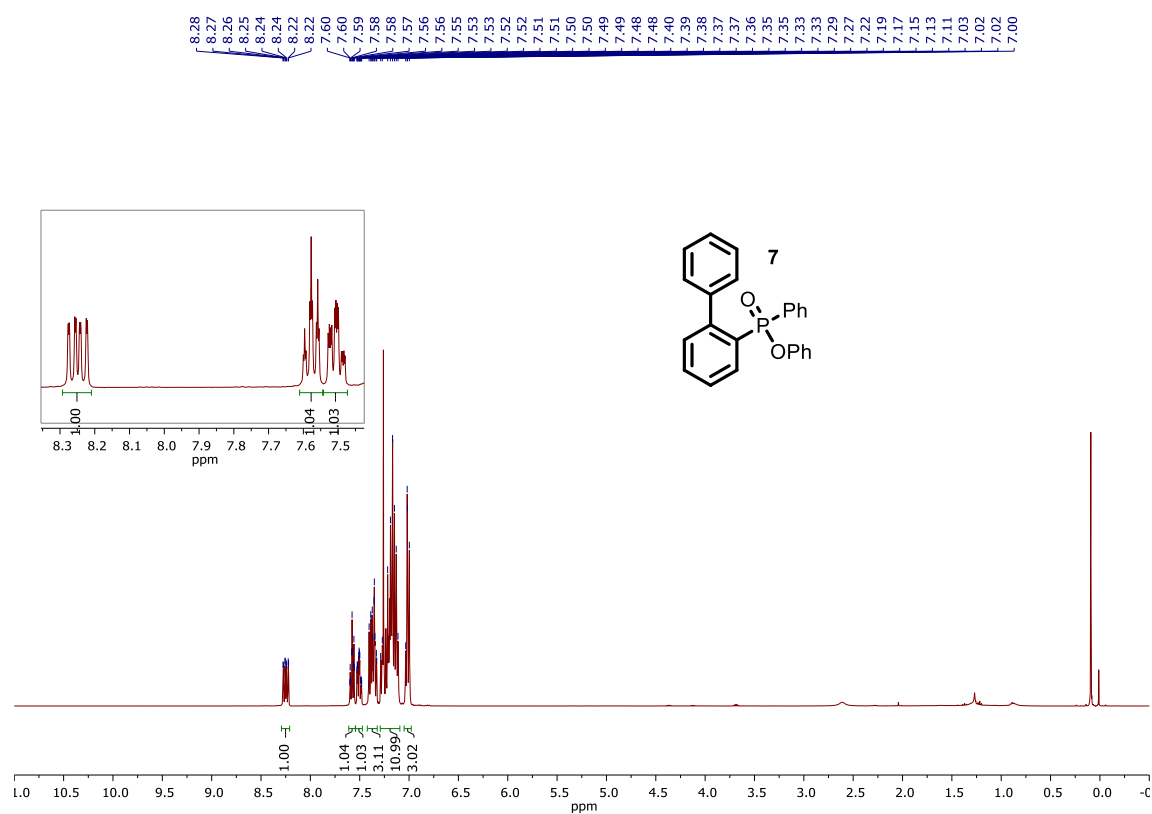
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)



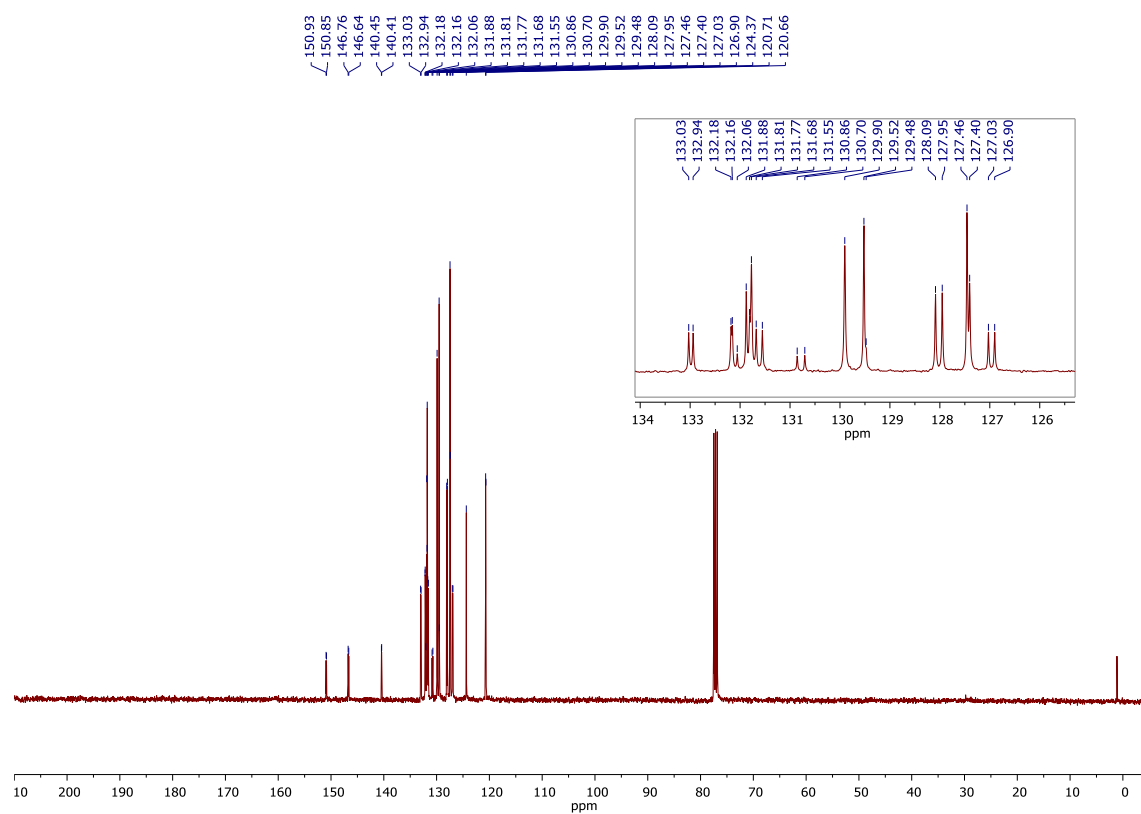
^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 como referencia)



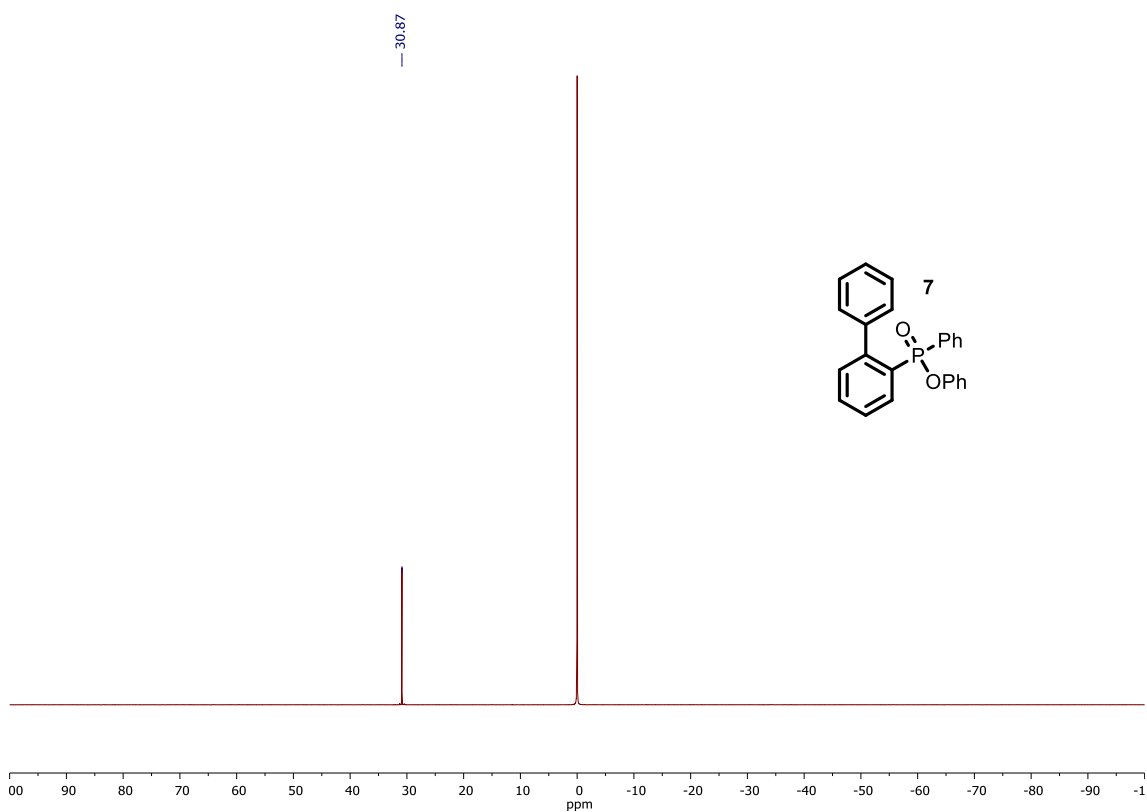
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃)



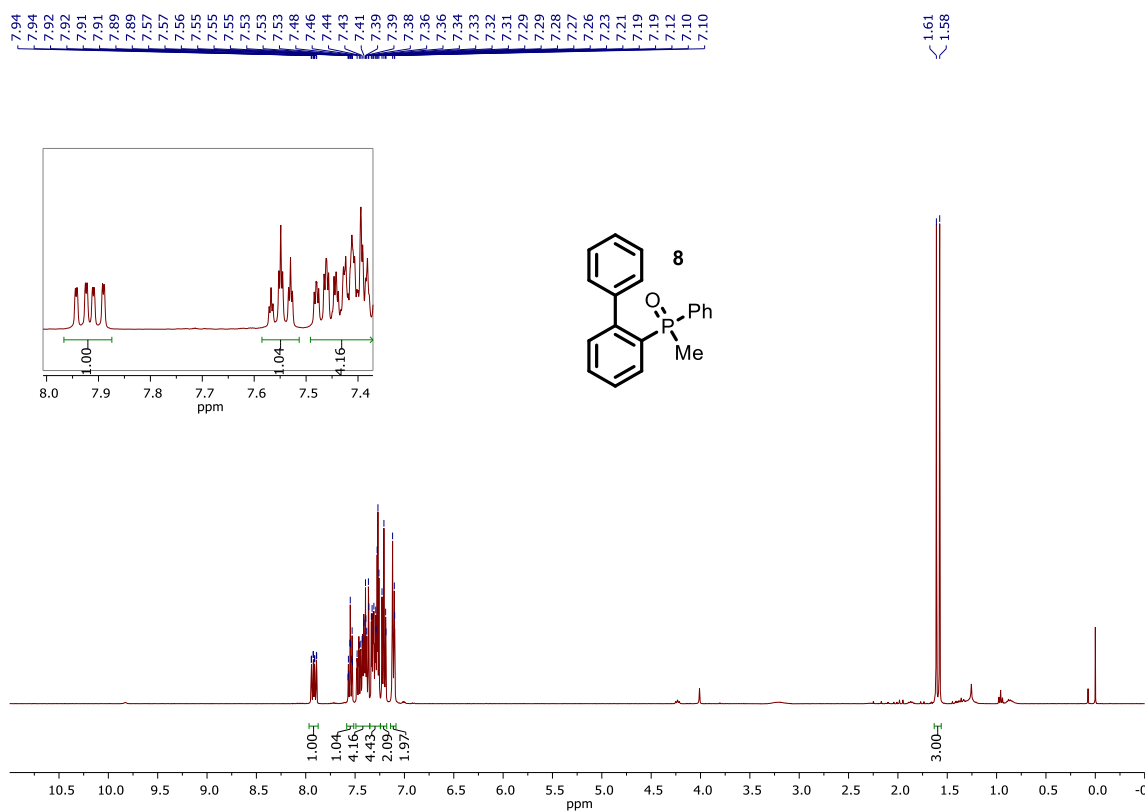
¹³C-NMR (101 MHz, CDCl₃)



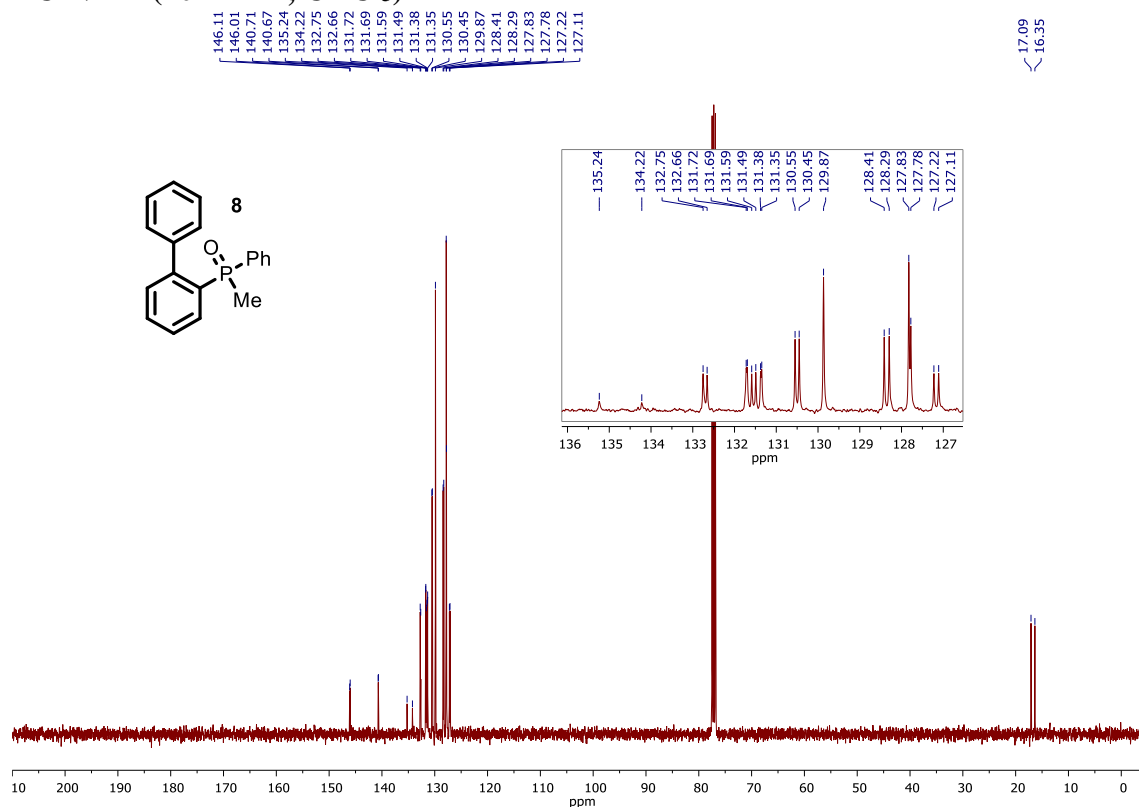
^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 como referencia)



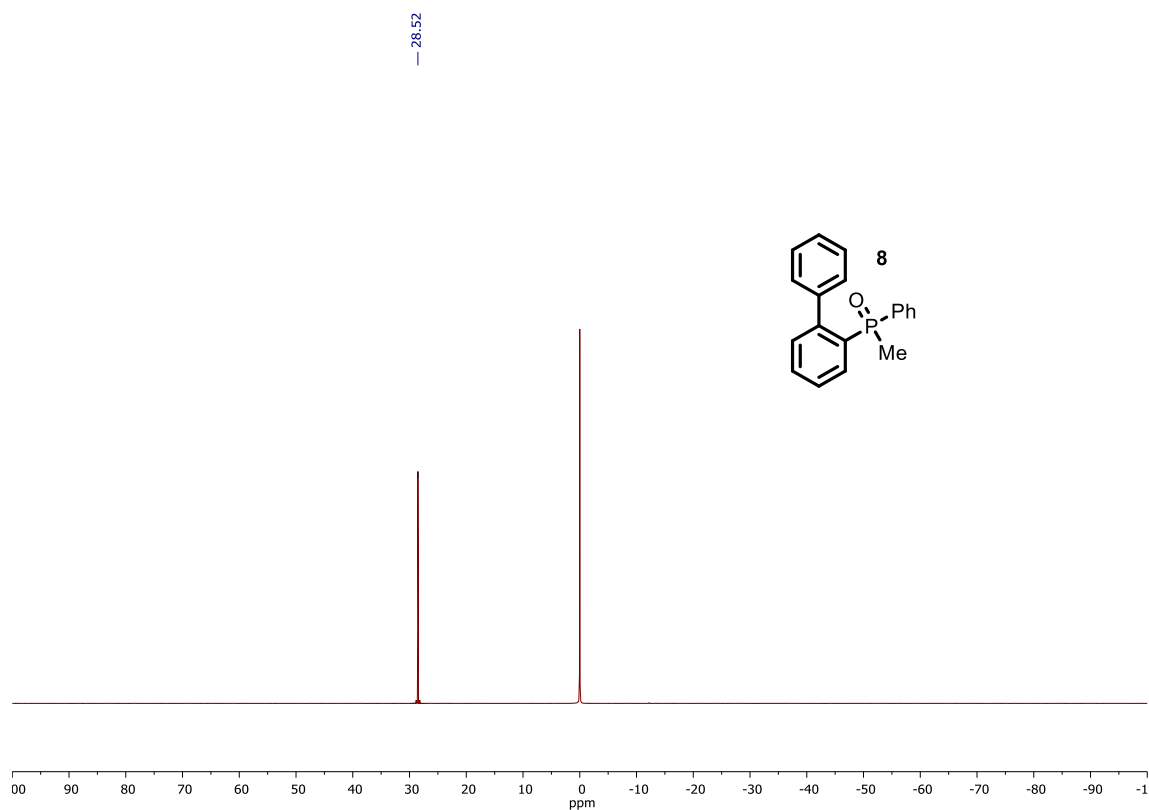
^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3)



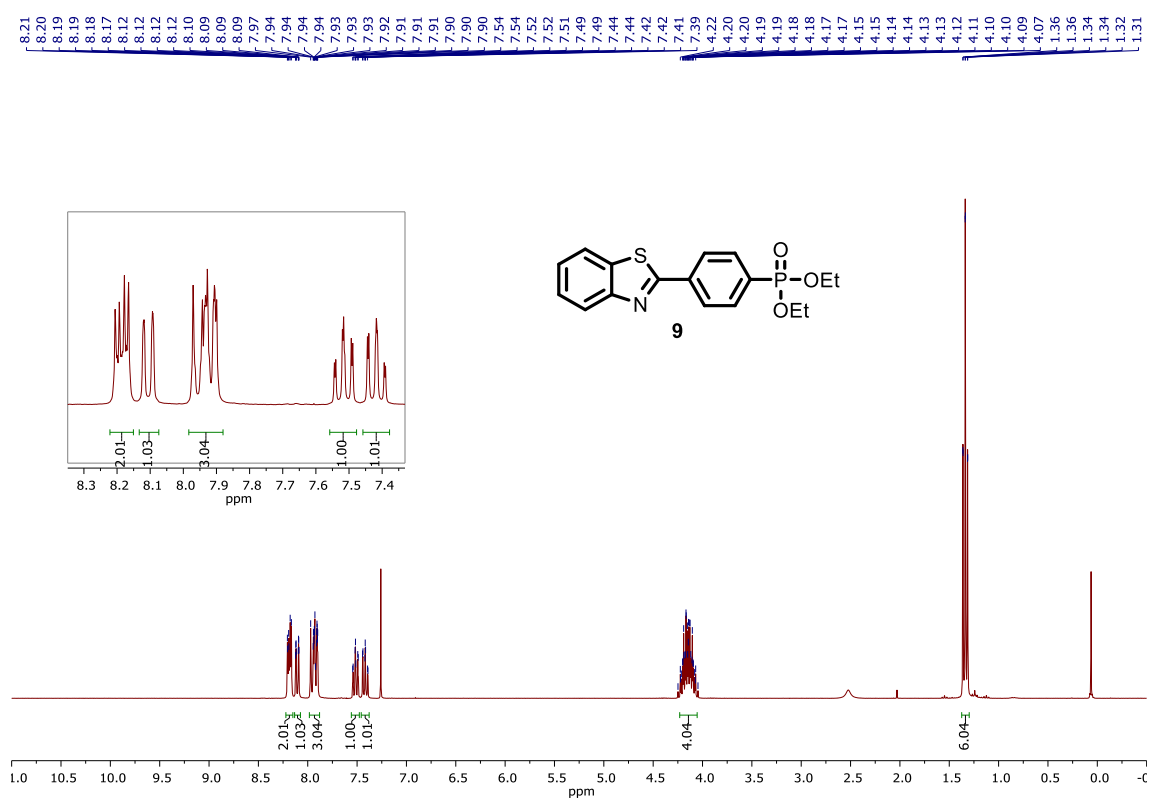
^{13}C -NMR (101 MHz, CDCl_3)



^{31}P -NMR (162 MHz, CDCl_3 , H_3PO_4 como referencia)



¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃)



¹³C-NMR (75 MHz, CDCl₃)

